

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

U.E.R ALEXIE CARREL

Année 1978 - N° 535

LES PROBLEMES PRONOSTIQUES

ET THERAPEUTIQUES

DE LA MALADIE DE HODGKIN

à propos d'une série personnelle de 81 cas

THESE

présentée

à l'Université Claude - Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 décembre 1978

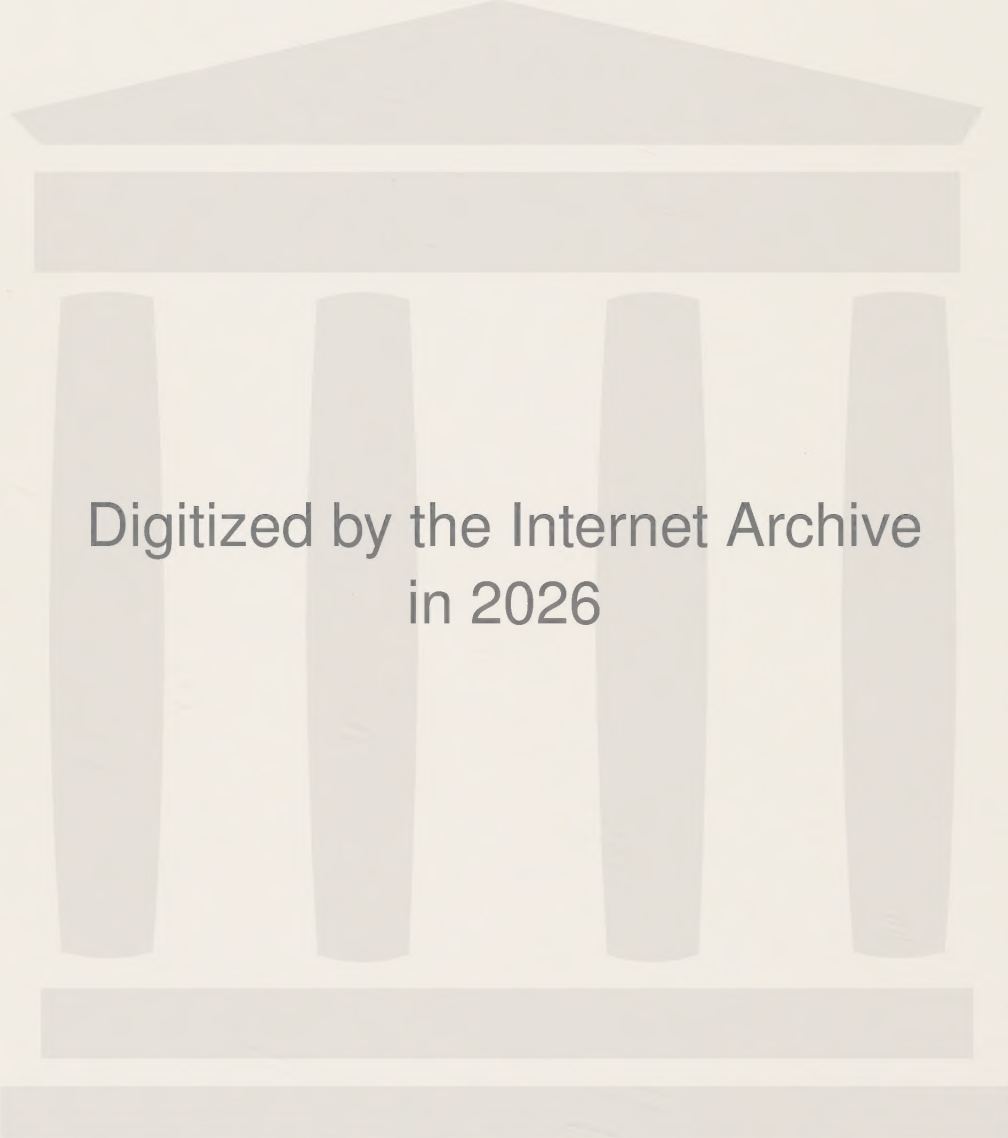
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jérôme JAUBERT

né le 4 Mars 1949

à QUIERSCHIED (Allemagne)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554217_0019

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

U.E.R ALEXIE CARREL

Année 1978 - N° 535

LES PROBLEMES PRONOSTIQUES
ET THERAPEUTIQUES
DE LA MALADIE DE HODGKIN

à propos d'une série personnelle de 81 cas

THESE

présentée

à l'Université Claude - Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 20 décembre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jérôme JAUBERT

né le 4 Mars 1949

à QUIERSCHIED (Allemagne)



A N O T R E P R E S I D E N T D E T H E S E

Monsieur le Professeur R E V O L

A N O S J U G E S

Monsieur le Professeur P A P I L L O N

Monsieur le Professeur Agrégé B R Y O N

Monsieur le Professeur Agrégé B R I Z A R D

U N I V E R S I T E C L A U D E - B E R N A R D

Président de l'Université - Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président - Professeur ELBAZ E.

Secrétaire Général - M. RAMBAUD J.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE-BLANCHE - Docteur SALLE B. (Maître de Conférences Agrégé)

LYON-NORD - Docteur NEIDHARDT J.P. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD-OUEST - Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Docteur MORGON A. (Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur COMBET E.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mle 1e Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 1 - Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 2 - Professeur GALLET -
Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLIOT Geneviève

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE LA

FACULTE ALEXIS CARREL

1er CYCLE

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie - M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie : M. le Docteur NOFRE, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques-Statistiques : M. le Professeur SITE Jean

Physiologie : M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biochimie : M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie Médicale : M. le Professeur GUYOTAT Jean

Sciences Sociales et Economie Médicale : M. le Professeur ROCHE Louis

2ème CYCLE

Anatomie pathologique : M. le Professeur TOMMASI Michel

M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences
Agrégé

Bactériologie : M. le Professeur FLEURETTE Jean

Cardiologie : M. Le Professeur GONIN André

M. Le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre

Chirurgie cardiaque : M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie digestive : M. le Professeur MAILLET Paul

Chirurgie infantile : M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie osseuse-orthopédique : M. le Professeur de MOURGUES Georges

M. le Docteur DAUDET Jacques, Maître de
Conférences Agrégé

Dermatologie : M. le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie : M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences
Agrégé

Gastro-Entérologie : M. le Docteur DESCOS Louis, Maître de Conférences
Agrégé

Génétique Générale : M. le Professeur HERMIER Michel

Gynécologie : M. le Professeur ROCHET Yves

M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène : M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de
Grâce.

Maladies du Sang : M. le Professeur REVOL Louis

Médecine expérimentale : M. le Professeur MORNEX René

Médecine légale : M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du travail : M. Le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie : M. le Professeur FRANCOIS Bernard

Neuro-chirurgie : M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences
Agrégé

M. le Docteur DERUTY Robert, Maître de Conférences
Agrégé

Neurologie : M. le Professeur DEVIC Michel

M. le Docteur TROUILLAS Paul, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique : M. le Professeur GARMIER René

Ophtalmologie : M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT Maurice

Oto-Rhino-Laryngologie : M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie : M. le Docteur BATTESTI M. Rose, Chef de travaux

Pédiatrie : M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie : M. le Docteur EVREUX Jean-Claude, Maître de Conférences
Agrégé

Pneumo-Phtisiologie : M. le Professeur TOURAINE Roger

M. le Docteur BERNARD Jean-Pierre, Maître de
Conférences Agrégé

Psychologie : M. le Professeur GUYOTAT Jean

M. le Docteur MARIE-CARDINE Michel, Maître de Conférences
Agrégé

Radiologie : M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie : M. le Professeur MEUNIER Pierre

Séméiologie chirurgicale : M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de
Conférences Agrégé

M. le Docteur TISSOT Etienne, Maître de
Conférences Agrégé

Séméiologie médicale : M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie : M. le Professeur DUMAS Pierre

Thérapeutique, Rééducation et réadaptation fonctionnelle : M. le Docteur
EYSSETTE Michel, Maître de Conférence Agrégé

Traumatologie, Chirurgie Générale : M. Le Docteur SPAY, Maître de Conférences
Agrégé

Urgence-Réanimation : M. le Professeur DELEUZE Raymond

Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences
Agrégé

Urologie : M. le Docteur PERRIN Paul

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

- . La maladie de HODGKIN est un hématosarcome connu depuis maintenant plus d'un siècle, décrit par HODGKIN en 1832 (82), les premières descriptions de la cellule de STERNBERG sont faites en 1898, puis en 1902 par STERNBERG et DOROTHEE REED.

A titre anecdotique, il est intéressant de remarquer que des études anatomo-pathologiques ont pu être faites sur plusieurs des prélèvements conservés des malades décrits dans la publication initiale de HODGKIN. Ils ont confirmé dans certains cas, 140 ans après, le diagnostic clinique de Sir THOMAS HODGKIN.

Ce n'est néanmoins qu'une centaine d'années après l'individualisation de cette affection que les premiers résultats thérapeutiques encourageants sont apparus.

- . Depuis, les progrès sont devenus tels qu'un intérêt énorme s'est focalisé sur cette affection et sur ses modalités thérapeutiques.

C'est le mérite de VERA PETERS, d'EASSON et RUSSEL, et de l'Ecole Lyonnaise avec PAPILLON, d'avoir affirmé vers la fin des années cinquante et le début des années soixante, la possibilité de guérir par la radiothérapie certains malades atteints de lymphogranulomatose maligne.

Depuis de nombreux progrès thérapeutiques ont vu le jour :

- d'une part, la radiothérapie a connu de grosses améliorations techniques avec l'avènement des rayonnements à hautes énergies dans son application avec la généralisation des fortes doses et l'élargissement des champs englobés dans les irradiations.
- d'autre part, une deuxième arme éradicatrice est apparue : la polychimiothérapie.

Les conséquences de ces développements ont été de deux ordres :

amélioration du pronostic global de l'affection.

les formes localisées peuvent désormais guérir dans plus de 90 % des cas -

les formes généralisées peuvent elles aussi guérir, quoique dans des proportions un peu moindres -

la deuxième conséquence tient au bouleversement des données classiques concernant cette affection :

. disparition de certains critères pronostiques pourtant bien établis dans cette maladie, grâce aux progrès thérapeutiques essentiellement.

. remplacement progressif des schémas thérapeutiques classiques - formes localisées - radiothérapie - formes généralisées - chimiothérapie - centrées sur deux axes principaux ; les associations radio-chimiothérapiques et l'allègement du traitement, maintenant que les complications des traitements lourds commencent à être entrevues.

. enfin, en fonction de ces données nouvelles, adaptation des procédures pré-thérapeutiques si particulières aux lymphomes.

- Ce travail est la reprise d'une série de 81 malades, vus dans un seul CENTRE, en une VINGTAINE D'ANNEES. Nous analyserons dans une première partie les résultats obtenus sur ces malades par les progrès thérapeutiques, radiothérapie limitée, puis radiothérapie élargie, puis enfin, les associations radio-chimiothérapiques.

Après une brève description concernant les malades et les données, nous exposerons les données générales de la série, puis les résultats donnés globalement, en faisant ressortir les éléments pronostiques intéressants.

Dans une seconde partie, à propos de chacun des 3 groupes de malades, nous exposerons l'évolution des idées thérapeutiques pour arriver aux problèmes que pose, actuellement, le traitement de la Maladie de HODGKIN et les solutions qui se font jour.

En revanche, nous avons dû éliminer certains aspects du problème, bien qu'à regret :

- une étude anatomo-pathologique plus poussée n'a pas été possible ; les biopsies initiales de ces malades n'ont pu être revues -
- un status immunologique n'a été fait que pour trop peu de malades. Nous n'avons donc pas étudié cet aspect du problème, et pourtant le déficit immunitaire au cours de la Maladie de HODGKIN est une notion classique. Il eut été intéressant d'en étudier l'évolution sous traitement, voire une influence pronostique ou une liaison statistique avec d'autres facteurs.

I è r e P A R T I E
=====

CHAPITRE 1

PRESENTATION DE LA SERIE

I - DONNEES GENERALES ET DEFINITIONS

Il s'agit de la présentation d'une série consécutive de 81 Cas de Maladies de HODGKIN vues à la consultation d'hématologie du C.H.R. de SAINT-ETIENNE, entre 1955 et 1977.

Il s'agit d'une étude rétrospective. Aucun essai thérapeutique n'a eu lieu pour ces 81 malades, dont le diagnostic, le bilan d'extension et le traitement ont été menés d'après les conceptions du moment.

Ces 3 étapes du protocole ont, depuis ces 20 dernières années, subi des modifications sensibles dont les malades ont, au fil des années, bénéficié.

L'étude des 81 dossiers montre que l'on peut regrouper ces malades en 3 grands groupes, répartis sur trois périodes

- . la première s'étend du début de la série (1955) jusqu'à environ 1968.
- . la seconde va de 1968 à 1973.
- . enfin, la dernière commence vers 1973 et s'étend jusqu'à l'arrêt du recrutement de cette série.

Au cours de chacune de ces périodes, des modifications ont été apportées tant

dans l'établissement du diagnostic,
que dans celui du bilan pré-thérapeutique,
que dans le plan de traitement adopté.

- LA PREMIERE SERIE de MALADES (S 1)

regroupe 29 malades dont le diagnostic fut fait entre 1955 et 1968.

- . le diagnostic a reposé sur un examen cytologique dans tous les cas. Mais la plupart de ces malades n'ont pas bénéficié d'un examen histologique. 18 d'entre eux seulement ont eu une biopsie chirurgicale.
D'autre part, la classification histologique n'a pas été possible pour les malades, même biopsiés, dont le diagnostic fut fait dans les premières années de cette étude. Ainsi donc, seuls 17 malades ont pu être classés histologiquement. Ils ont été reclassés suivant la classification de RYE actuellement utilisée par presque tous les auteurs (123).
- . le bilan d'extension est, lui aussi, resté assez limité.
- . les malades, outre un examen clinique, une vitesse de sédimentation et une numération formule sanguine, ont eu une radiographie pulmonaire, au besoin complétée par des toмоgraphies pulmonaires. La lymphographie n'a pas été faite chez

la plupart d'entre eux, puisque seuls 8 d'entre eux en ont bénéficié.

le stade topographique est donc dans tous les cas un stade clinique.

les signes d'évolutivité clinique (amaigrissement supérieur à 10 % du poids dans les six derniers mois précédant la première consultation, fièvre supérieure à 38 ° et sueurs nocturnes) ont pu être appréciés dans la plupart des cas, puisque seules quatre observations n'ont pu faire l'objet d'une classification.

- . La thérapeutique a consisté pour tous ces malades en une irradiation localisée, concernant uniquement les aires cliniquement envahies, à doses fortes (toujours supérieures à 3 000 R/T) -
L'appareillage utilisé était toujours conventionnel, sous 200 KV.

Dans un certain nombre de cas toutefois, la tolérance a obligé à étaler dans le temps le traitement et 10 malades ont été irradiés en plus de 6 semaines (jusqu'à 3 mois).

- LA SECONDE SERIE DE MALADES (S 2)

regroupe les malades vus entre les années 1968 et 1973. Elle comprend 28 malades.

Le diagnostic a été fait sur une biopsie ganglionnaire pour l'ensemble des malades ; seuls deux malades n'ont pu être classés. Tous ont eu, outre l'examen clinique, un cliché pulmonaire éventuellement complété par des toмоgraphies médiastinales.

- . Tous ont eu une numération formule et une V.S. au départ. De même on a pu apprécier pour chacun d'entre eux, sauf quatre, la présence ou l'absence de signes d'évolutivité (classés A ou B) (27).
- . De même la majorité (24 malades sur 28) ont bénéficié d'une lymphographie, isotopique (199), dans 5 cas sur 24.

Parmi les quatre malades sans lymphographie, une fois il s'agit d'un stade IV pulmonaire d'emblée, chez un homme âgé, en mauvais état général, 3 fois l'état des membres inférieurs a conduit à une contre-indication.

Enfin, une seule malade a bénéficié d'une laparotomie à titre diagnostique. Il s'agissait d'une forme à début médiastinal pour laquelle la thoracotomie n'avait pas permis le diagnostic. On peut d'ailleurs noter que cette malade présentait des lésions rétro-pancréatiques, expliquant une lymphographie normale.
Ces malades ont tous été traités par irradiation des aires envahies à 3 000 R/T au moins, avec irradiation des aires adjacentes aux mêmes doses. Lorsqu'il s'agissait d'une forme localisée ces malades ont donc toujours eu une irradiation de toutes les aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme.

- . Les stades III ont, pour la majorité d'entre eux (13/18) eu une irradiation ganglionnaire totale (sauf une Jeune Fille de 19 ans dont la lymphographie ne montrait que de minimes lésions lombo-aortiques ; elle n'a eu qu'une barre lombaire en plus de son mantelet), ou une polychimiothérapie durant 6 mois, suivie d'un hêmi-Kaplan (pour 3 d'entre eux), ou un hêmi-Kaplan suivi de 6 cures de polychimiothérapie (Protocole MOPP) (47). Seul, le dernier, le seul stade IV d'emblée, chez un homme âgé, a eu une association de VINBLASTINE-PROCARBAZINE 14 mois jusqu'à la rechute clinique.

- ENFIN, LA TROISIEME SERIE DE MALADES (S 3)

regroupe l'ensemble des malades vus depuis 1973 et pour lesquels le recul était supérieur à six mois, après le diagnostic.

Cette série comporte actuellement 24 malades. Le diagnostic repose pour tous ces malades sur une biopsie ganglionnaire chirurgicale.

Le bilan, outre l'examen clinique, comporte une radiographie pulmonaire. Si celle-ci est anormale, les malades ont des tomographies pulmonaires et médiastinales. La lymphographie est systématique, sauf pour un seul malade qui était allergique à l'iode et qui avait présenté une tumeur mésentérique dont le diagnostic avait été fait après une laparotomie. 3 de ces lymphographies étaient isotopiques (199), 2 étaient normales, la troisième suspecte.

- . Seuls trois malades ont bénéficié d'une laparotomie pré-thérapeutique.

Le premier malade était le stade IV dont on vient de parler. Le second malade était un stade clinique II sus-diaphragmatique, grade histologique 3, dont la lymphographie semblait normale, et qui présentait une lacune scintigraphique splénique, dans une rate de volume normal. La rate était envahie, de même que 3 ganglions latero-aortiques, malgré l'aspect lymphographique.

Le troisième était un malade qui s'était présenté avec un purpura thrombopénique, une splénomégalie et une énorme tumeur cervicale droite, biopsiée 20 ans auparavant sans diagnostic précis et que le malade avait laissé grossir. La moelle était riche en mégacaryocytes, la rate envahie sans autre localisation sous-diaphragmatique à la laparotomie. La splénectomie a guéri le purpura.

- . Le myélogramme ainsi que la biopsie de moelle n'ont été faits que pour les malades vus les plus récemment.
- . Les signes cliniques d'évolutivité ont pu être appréciés pour tous, et tous ont eu une V.S. et une numération de départ, ainsi que pour 14 d'entre eux, une électrophorèse des protéines.
- . Le traitement a comporté :
 - pour les stades I et II une irradiation lymphoïde sur les aires envahies et les aires adjacentes d'un même

côté du diaphragme, complétée par une polychimiothérapie de type MOPP (47) pour les stades évolutifs classés B, ainsi que pour les grades histologiques "mauvais" (3 ou 4).

- les stades III ont été traités par radiothérapie ganglionnaire totale, sauf pour les atteintes para-aortiques hautes minimales décelées par lymphographies. Ces malades n'ont eu qu'une barre lombaire. Pour les grades histologiques 1 et 2 il n'y a pas eu de chimiothérapie complémentaire (sauf une fois, un an de VINBLASTINE mensuelle) -

- . Tous les autres malades (grades histologiques 3 et 4), malades B, et malades ayant des localisations inguino-pelviennes ont bénéficié d'une polychimiothérapie par MOPP. La majorité de ces malades ont eu six cures, soit avant la radiothérapie, soit en "sandwich", (3 cures de MOPP, radiothérapie, 3 cures de MOPP). Pour la radiothérapie, tous les malades ont eu une irradiation en mantelet. En revanche, l'irradiation en Y renversé n'a été faite que pour les malades présentant des lésions ilio-inguinales.

Enfin deux malades n'ont pas eu d'irradiation sous-diaphragmatique. L'un, parce qu'il a fallu arrêter pour intolérance après 1 900 rads. Une laparotomie de contrôle a été faite, mais le recul reste court. L'autre, car la laparotomie pré-thérapeutique n'avait montré qu'une atteinte splénique confirmant la lymphographie normale.

- seul le stade IV n'a pas reçu de radiothérapie. Tous les malades ont reçu au moins 3 500 rads sur chaque territoire (et 3 000 sur l'anneau de WALDEYER pour un seul d'entre eux) en Cobalt.thérapie. Une seule fois, il a fallu arrêter une irradiation à 1 900 R/T. Tous les autres malades ont été irradiés en 4 à 5 semaines, sans incident majeur d'intolérance, même pour ceux qui avaient reçu une polychimiothérapie lourde.

- . De même la polychimiothérapie a dû être interrompue ou faite à doses moindres en fin de cure chez 2 malades seulement (47) -

II - METHODES

- . Les comparaisons ont été calculées par le test du Chi² en cas de comparaisons d'effectifs d'échantillons.
- . Les courbes ont été comparées par ce même test, lorsque l'ensemble de l'échantillon comptait moins de 60 unités, par le test de l'étendue lorsque l'ensemble des échantillons comptait plus de 60 unités.
- . Les analyses de courbes ont été faites en regroupant les malades de chaque semestre sur un point unique, au début du semestre. Les calculs ont tous été faits en méthode actuarielle notamment pour les survies et pour les durées de rémissions.
Pour chaque comparaison, quels que soient les résultats, les échantillons ont été comparés ; toutefois, les résultats de ces comparaisons n'ont été indiqués que lorsque les courbes de survie, ou durée de première rémission, avaient montré des résultats significatifs, qu'ils soient positifs ou parfois négatifs.
- . Toutes les durées de surveillance et de survie ont été calculées au moment du diagnostic de la maladie. Les malades perdus de vue ont tous été considérés comme décédés à la date de leur dernière consultation.
Enfin les malades décédés, non directement de leur maladie de HODGKIN ont tous été inclus dans les statistiques, comptés rechutes et décédés de leur Maladie de HODGKIN au moment du décès, aucune autopsie n'ayant été faite.
- . Enfin, deux malades ont été vus au Centre de Transfusion récemment ; le traitement en étant uniquement palliatif en raison de leur âge, ils ont été arbitrairement placés avec les malades les plus anciennement traités, ce qui introduit dans cette première série un petit biais supplémentaire.

III - CARACTERISTIQUES GENERALES

Commençons par étudier globalement les caractéristiques générales de cet échantillon de 81 malades.

Il est difficile de savoir si, à priori, cet échantillon est biaisé ; la consultation d'hématologie fonctionnant comme un service consultant, sans lit d'hospitalisation,

On peut remarquer ;

- que des formes viscérales pures ont pu échapper à notre recrutement. Il en va sans doute de même pour les formes sous-diaphragmatiques fébriles pures, dont le diagnostic a pu ne jamais être fait, faute de lymphographie, spécialement dans les premières années de cette étude.

- certains services ont pu ne pas tenir à nous montrer leurs malades ou tous leurs malades.

- enfin, d'une façon générale, on peut noter que le recrutement d'enfants à la Consultation a fortement diminué ces dernières années, le Service s'orientant plus spécialement vers les adultes.

Ces remarques étant faites, voyons la distribution de ces 81 malades.

1 - Selon le sexe

On note 33 femmes pour 48 hommes, soit un "sex - ratio" de 1,45 chiffres très voisins de ceux rencontrés dans les Pays Européens (195) -

Comme chez d'autres Auteurs nous notons que le "sex - ratio" diminue entre 15 et 40 ans (1, 13) alors qu'il est plus fort, comme classiquement chez l'enfant (129)(6) et chez les sujets de plus de 40 ans (2, 25 dans notre série) -

2 - Selon l'âge

On retrouve le maximum de malades entre les âges de 15 et 30 ans (28 malades, soit 35 % de l'ensemble) et entre 30 et 40 ans (20 malades, soit 25 % des malades). En revanche, le pic classique entre 45 et 55 ans n'est pas retrouvé, puisque, ensuite le pourcentage de malades décroît lentement jusqu'à 75 ans.

Toutefois, il ne s'agit pas ici d'incidence par tranches d'âge, mais simplement de la répartition des cas selon l'âge dans notre série -

3 - Répartition selon les grades histologiques

- a) la classification histologique est celle de RYE (123) dérivée elle-même de la classification de LUKES et BUTLER (122). Elle comporte quatre grades histologiques qui sont les suivants :

- le grade 1 est dit à prédominance lymphocytaire. l'architecture folliculaire du ganglion a disparu, en tout ou partie ; elle est remplacée par une population faite essentiellement de lymphocytes. Les cellules de Sternberg sont assez rares, disséminées dans la population de fond. Il y a très peu de plasmocytes, de polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles, et la fibrose est absente ou très minime.
- le grade 2 est dit scléro-nodulaire. le ganglion voit son architecture bouleversée par des bandes de sclérose collagène entrelacées, délimitant des nodules de tissu lymphoïde. Cette sclérose est d'abondance variable, parfois modérée, ailleurs extrêmement intense. Elle délimite des aires remplies de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, de cellules histiocytaires en proportion variable.

Enfin, le diagnostic est assuré par la présence de cellules de Sternberg qui seraient typiquement d'aspect "lacunaire" (LUKES et BUTLER). Pour certains, cet aspect particulier serait dû à un artéfact technique, au moins en partie.

- le grade 3 est dit cellulaire mixte.

S'il existe volontiers une fibrose modérée, elle n'est pas de type collagène. Le granulome est plus ou moins abondant, fait de cellules histiocytaires normales, de plasmocytes, de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, de cellules de Sternberg typiques et de cellules de Hodgkin. Ici encore, l'architecture normale du ganglion a disparu en tout ou partie.

Suivant l'abondance du granulome, certains cas peuvent être rattachés au type 1 ou au type suivant (type 4) ; la transition entre ces différents types n'étant pas tranchée.

Cela explique, en grande partie, les différences que l'on peut observer dans les classifications en grades histologiques des ganglions Hodgkiniens.

- Enfin, le grade histologique 4 est dit à déplétion lymphocytaire.

Il regroupe deux entités, qui ont en commun le petit nombre de cellules lymphocytaires retrouvées sur la coupe ainsi d'ailleurs que les autres éléments du granulome.

Dans certains cas, c'est une fibrose extensive qui prédomine, de type pré-collagène, car on ne retrouve pas les bandes collagènes typiques du grade 2. Le diagnostic est fait sur la présence de rares cellules de Sternberg dans les quelques îlots granulomateux qui persistent. Dans d'autres cas, la fibrose est moins intensive, mais on retrouve une prolifération importante de cellules de Sternberg, au milieu d'un granulome très pauvre. Les cellules de Sternberg sont volontiers très monstrueuses, donnant alors l'aspect de "HODGKIN-SARCOME" - Il n'est pas rare de retrouver sur le même ganglion les 2 aspects de "Grade 4" juxtaposés.

L'élément commun de ces formes reste la CELLULE de STERNBERG décrite en 1892 par STERNBERG.

Il s'agit de grandes cellules de 15 à 50 de diamètre ; le noyau est boursoufflé, plurilobé, parfois la cellule est "bi ou multi" nucléée. La chromatine est en réseau "oedémateux" ; le noyau contient un ou plusieurs nucléoles, volontiers très basophiles, parfois de très grosse taille. Le cytoplasme est abondant, parfois vacuolé, amphophile ou légèrement basophile.

Cette cellule est assez spécifique du ganglion Hodgkinien, mais LUKES notamment (124) a attiré l'attention sur le fait que l'on pouvait rencontrer des aspects voisins dans certaines viroses, et notamment, la mononucléose infectieuse.

- b) Nos résultats sont les suivants :

Sur 81 malades, 12 n'ont pas eu de biopsie chirurgicale.

Il s'agit, pour 11 d'entre eux, de malades de la première série. Le 12ème est une malade plus récente dont le diagnostic n'avait pas été fait à Saint-Etienne, et pour laquelle nous n'avons pas eu la lame.

Enfin, cette classification datant de 1966, certains malades n'ont pas été typés suivant cette classification. N'ayant pas pu relire les lames nous avons été obligés de conclure d'après les comptes-rendus histologiques pour la plupart des malades. Cela introduit un biais supplémentaire, qui doit rendre très circonspects sur les résultats, notamment ceux de la série la plus ancienne.

Pour les 69 malades typés, la répartition des grades histologiques est la suivante.

15 malades ont été classés grade 1 (22 %)

17 malades ont été classés grade 2 (25 %)

29 malades ont été classés grade 3 (42 %)

7 malades ont été classés grade 4 (11 %)

Cette répartition diffère un peu de celle donnée par d'autres Auteurs.

KADIN, GLATSTEIN et DORFMAN (95) citent :

11 % de grades 1, 73 % de grades 2,

16 % de grades 3, 0 % de grade 4 -

JONES, dans une étude plus récente (94) cite, sur 175 cas la répartition suivante :

2 % de grades 1, 65 % de grades 2

26 % de grades 3, 7 % de grades 4

Un seul cas est resté non classable.

Cette série a utilisé comme référence l'avis des anatomo-pathologistes du Lymphoma Pathology Panel and Repository : il s'agit d'un groupe de références pour le diagnostic des lymphomes aux U.S.A., réunissant la plupart des anatomo-pathologistes spécialistes de ces problèmes (L P P R) -

Quoiqu'il en soit, les classifications restent toujours soumises à un élément de subjectivité. C'est notamment le cas pour l'appréciation des grades 2. KAPLAN (103)

cite un éventail qui va de 12 à 73 % pour différentes statistiques.

JONES note, dans l'étude déjà citée, un accord entre pathologistes ayant assuré le diagnostic initial et les pathologistes du L P P R, ne dépassant pas 66 % des cas. Toutefois, le diagnostic de Maladie de HODGKIN est exact dans 94 % des cas (11 diagnostics faux pour 175 diagnostics exacts).

4 - Les présentations anatomiques

- a) Le problème de la laparotomie

1. Données de la littérature.

Quelques points seront d'abord détaillés concernant l'exploration pré-thérapeutique de ces malades.

Très peu de laparotomies ont été faites à titre pré-thérapeutique, même pour nos malades vus récemment. Un certain nombre de justifications peuvent être avancées : pour beaucoup de malades, notamment les stades III et IV, la laparotomie n'induisait pas de modifications thérapeutiques ; ces malades avaient, en effet, une irradiation des aires rétro-péritonéales et/ou une polychimiothérapie, suivant la présence ou non de signes cliniques d'évolutivité et le grade histologique.

Le problème non résolu reste celui de la stérilisation d'une éventuelle lésion splénique méconnue par la polychimiothérapie. En effet, une réponse négative oblige à la splénectomie, une réponse partielle à ce problème a été apportée par TEILLET (185). Cet Auteur montre, sur 160 malades stades cliniques I B, II et III, que la laparotomie faite avant et après 6 cures de MOPP voit le pourcentage d'atteintes spléniques passer de 55 à 19 % ; la différence est largement significative.

Il reste néanmoins à déterminer les critères permettant de sélectionner les malades nécessitant la splénectomie. TEILLET en donne trois, l'absence de rémission complète à la fin du protocole de traitement, et pour les autres malades, le fait d'avoir une présentation initiale étendue (III) avec signes généraux (B). Cette catégorie de malades représente 7 % des malades initiaux.

Une deuxième raison qui militait dans notre série contre la splénectomie chez les stades III ou IV est la fréquence de la positivité des rates (75 % pour TEILLET) (184) -

Là encore le problème est de savoir si la splénectomie chirurgicale constitue, per se, indépendamment d'une polychimiothérapie, ou d'une radiothérapie splénique, un acte thérapeutique, et chez quels malades ?

Enfin, il faut se souvenir du risque inhérent à la laparotomie, encore que faite à titre diagnostique la mortalité pour une équipe entraînée soit inférieure à 1 % (KAPLAN 103), (193), (63) (9) des laparotomies.

En revanche, il est vrai qu'à titre thérapeutique, faite en cours d'évolution de la maladie, le risque est plus grand, ce d'autant, que l'on a pu observer des flambées évolutives post-opératoires (notamment hépatiques) (REVOL 160) —

Dans les formes localisées la laparotomie exploratrice est moins souvent positive.

LE BOURGEOIS (113) cite sur 446 cas de stades cliniques I et II, 130 laparotomies positives, soit 29 % des cas, mais les chiffres varient considérablement suivant :

- . le grade histologique; 12 % de laparotomies positives dans les grades 1, 22 % dans les grades 2, 45 % dans les grades 3 ou 4. La différence est significative entre grades 1 et grades 2, et grades 2 et grades 3 + 4 -
- . l'existence ou non de signes généraux d'évolutivité. 26 % des laparotomies sont positives en cas d'absence (formes classées A) (27), mais 36 % s'ils sont présents. La différence, toutefois, n'est pas significative. ROSENBERG (163) retrouve la même tendance.
- . l'existence d'une atteinte médiastinale ou non (le pourcentage de laparotomies positives augmente lorsque le médiastin est épargné). LE BOURGEOIS cite respectivement les chiffres de 29 % dans les atteintes médiastinales des grades 2 histologiques et 51 % pour les autres types histologiques. En revanche, sur l'ensemble de la statistique, 36 % des laparotomies sont positives en cas d'intégrité du médiastin, 34 % lorsqu'il est atteint. Il semble ainsi s'isoler une forme particulière de Maladie de HODGKIN, grade 2, localisée, incluant le médiastin et dans laquelle l'extension sous-diaphragmatique serait plus rare (quoique non nulle). Cette constatation est à rapprocher des observations de PAPILLON (147) qui notait en 1966 (donc avant l'ère des irradiations prophylactiques) que 9 / 12 des malades ayant survécu plus de 10 ans comportaient une présentation initiale incluant le médiastin.

Rappelons les notions classiques que l'on a retirées de la pratique systématique des laparotomies en matière de Maladie de HODGKIN (LE BOURGEOIS 113) (KAPLAN 103) (BERNADOU 12).

- . l'atteinte splénique anatomique n'est pas corrélée avec le volume de la rate. La clinique est donc un très mauvais critère pour préjuger ou non de l'atteinte splénique. D'une part parce qu'un tiers à la moitié des rates de volume normal sont envahies (KAPLAN) (103). Ce sont les faux négatifs, mais aussi parce 1/3 des rates augmentées de volume ne sont pas envahies n'étant que simplement "inflammatoires". Ce sont les faux positifs.
- . le poids de la rate n'est pas corrélé avec son atteinte par la maladie (113)
- . lorsqu'il existe une rate envahie, il existe souvent un envahissement des ganglions du hile de la rate, ainsi qu'un envahissement d'un ou plusieurs ganglions lombo-aortiques. Mais dans la moitié aux 2/3 des cas, la rate seule est envahie.

- . De même l'atteinte hépatique isolée est exceptionnelle. Le plus souvent, elle s'accompagne au moins d'une atteinte des ganglions du hile hépatique, plus souvent d'une atteinte splénique. Mais même dans ces conditions, la découverte d'une atteinte hépatique reste rare (5 % pour BERNADOU) (12), sur uniquement des formes cliniquement localisées, 3 % pour LE BOURGEOIS (113), dont un malade sur 446 n'avait qu'une atteinte hépatique isolée.
- . Enfin il est exceptionnel de trouver une atteinte ganglionnaire mésentérique isolée.

La physiopathologie de ce mode d'envahissement reste controversée.

ROSENBERG (162) et KAPLAN (102) admettent une atteinte par voie rétrograde de la rate à partir des aires ganglionnaires lombo-aortiques, l'envahissement hépatique se faisant par voie hématogène, par le système porte.

Pour TEILLET (184) si l'atteinte hépatique se fait bien par voie hématogène à partir du système porte, l'absence de vascularisation lymphatique afférente splénique oblige à admettre un envahissement splénique par voie hématogène, l'envahissement ganglionnaire du hile splénique des ganglions coeliaques et lombo-aortiques se faisant ensuite par voie antérograde lymphogène.

Cette discussion n'est pas uniquement académique ; en effet, elle sous-entend des conclusions thérapeutiques radicalement opposées. Dans la première hypothèse on peut se contenter d'une thérapeutique à visée purement ganglionnaire et il faut bien reconnaître les résultats impressionnants apportés par les irradiations lymphoïdes telles que les pratique KAPLAN. En revanche, si on admet la seconde hypothèse on doit traiter les malades par voie générale, et c'est alors une chimiothérapie qu'il faut utiliser.

On manque encore de suffisamment d'études pour régler ce point de manière définitive. On le verra plus loin.

Par ailleurs il faut bien insister sur la difficulté d'affirmer l'intégrité de l'abdomen :

- au niveau de l'atteinte lombo-aortique il peut arriver qu'une lymphographie envahie ne soit pas confirmée par l'étude anatomo-pathologique. La pose de clip permet souvent de montrer sur un cliché post-opératoire que le ganglion prélevé n'était pas lymphographiquement envahi. Ceci explique, au moins pour une grande partie, les 17 % de discordance qu'observe KAPLAN (103) entre anatomie pathologique et lymphographie.

La même remarque vaut pour la rate, où l'examen anatomo-pathologique peut passer à côté d'une lésion microscopique dans la pièce de splénectomie, et encore plus pour le foie où la/les biopsie(s) sont la plupart du temps faites un peu à l'aveugle. Pour cette raison GAMBLE (63) recommande de faire 3 biopsies hépatiques. 2 à l'aiguille dans chacun des 2 lobes, et 1'une chirurgicale.

- . Enfin, plusieurs Auteurs KAPLAN (103), GAMBLE (63) ont noté la fréquence des laparotomies blanches dans certaines présentations. Notamment, les stades I à présentation, soit inguinale, soit cervicale haute, et dont l'histologie est à prédominance lymphocytaire (grade 1) ont quasi constamment une laparotomie et une lymphographie négative.

De même pour KAPLAN les formes médiastinales pures, à forme scléro-nodulaire, et dont la lymphographie est négative (Stade 1 Grade 2) ont une laparotomie constamment négative elle aussi. Dans ce cas précis, KAPLAN affirme même que la laparotomie lui paraît facultative ! Mais GAMBLE est d'un avis opposé.

- . Certains Auteurs pensent aussi que la présence d'un ganglion hilaire hépatique envahi rend l'atteinte hépatique très probable ; même si la (ou les) biopsie(s) hépatique(s) est négative, il faut admettre en pratique son atteinte et ne pas se contenter d'une thérapeutique locale, mais faire une chimiothérapie.
- . Enfin, la laparotomie a permis de montrer que s'il existait une bonne corrélation entre lymphographie et atteinte anatomique, celle-ci n'était pas totale (15 % de discordances pour KAPLAN) (103), c'est-à-dire un examen positif et l'autre négatif.

DESSER (45) sur 344 cite 17 % d'erreurs. La majorité d'entre elles porte sur les faux positifs, l'histologie ne confirmant pas une lymphographie positive.

2. Nos résultats :

Dans notre série, 23 laparotomies ont été pratiquées ; 6 seulement ont été faites à titre pré-thérapeutique entre 1966 et 1977.

2 fois il s'agissait d'une localisation primitive intra-abdominale sans adénopathie périphérique, une forme coeliaque avec localisation gastrique, toujours en rémission après 9 ans de recul, une forme mésentérique primitive avec extension péritonéale traitée par polychimiothérapie, qui a récidivé (localement au bout de 21 mois et qui a entraîné le décès).

3 autres fois c'est la constatation d'une splénomégalie isolée au cours d'une présentation sus-diaphragmatique qui a conduit à la laparotomie. Les trois rates étaient envahies. L'un des trois malades présentait un envahissement lombo-aortique malgré une lymphographie normale. Le second malade présentait un purpura thrombopénique, guéri par la splénectomie. Enfin, le troisième, un enfant de cinq ans, chez qui la lymphographie avait été un échec, présentant un envahissement splénique, lombo-aortique et hépatique. Une bichimiothérapie à faibles doses durant 15 mois, puis une irradiation

sus-diaphragmatique et une lymphographie isotopique ont guéri ce malade.

- . Enfin, une dernière laparotomie a été faite chez une malade présentant une forme médiastinale pure pour laquelle un diagnostic n'avait pas été fait à la thoracotomie. La persistance de signes d'évolutivité malgré une irradiation sus-diaphragmatique et une lymphographie normale ont amené à la laparotomie qui a montré une localisation de l'arrière cavité des épiploons. Cette malade présentait, elle aussi, une image lacunaire à la cartographie splénique.

Ainsi ces 6 laparotomies n'ont pas été faites à titre systématique ce qui explique qu'elles aient été toutes les six positives.

- . Les 17 autres malades ont eu une laparotomie toujours après la fin de leur thérapeutique.

12 fois il s'agissait de malades chez qui on suspectait une reprise évolutive sous-diaphragmatique car il n'existait pas d'autre localisation cliniquement décelable.

8 de ces malades présentaient une splénomégalie.

Les conditions dans lesquelles ces laparotomies furent faites expliquent le fort pourcentage de positivité (puisque 9 furent positives) ; un neuvième malade ayant eu une laparotomie négative, mais la biopsie osseuse chirurgicale faite en même temps se révéla positive.

Quatre de ces malades avaient une biopsie hépatique positive ainsi qu'une pièce de splénectomie positive et des adénopathies (latéro-aortiques, hile du foie, ou mésentériques).

Un 5ème avait une rate envahie et une atteinte gastrique par contiguïté à partir de ganglions coeliaques.

Un 6ème présentait une atteinte latéro-aortique, des ganglions du hile splénique, mais rate et foie étaient sains.

Un 7ème, une atteinte splénique et latéro-vertébrale, un autre, une atteinte coeliaque et splénique ; et le dernier, une atteinte du hile de la rate et splénique.

Le contexte particulier explique sans doute l'absence d'atteinte splénique isolée et la fréquence des atteintes hépatiques.

Sur ces 12 malades, 5 ont eu avant une lymphographie (3 positives - leur laparotomie était positive).

On remarque que 3 de ces malades avaient une rate saine, ce qui n'est pas en accord avec l'avis de C. BAYLE WEISGERBER (1978) qui note que toutes les laparotomies faites pour rechutes comportent un envahissement splénique lorsqu'elles sont positives.

Deux autres laparotomies avec splénectomie ont été faites chez des malades apparemment en rémission, 6 mois et 6 ans après le diagnostic. Le 1er avait une lymphographie suspecte et la laparotomie s'est avérée négative, le second avait un traitement limité aux aires cervico-médiastinales 6 ans avant. Elle était normale elle aussi.

Toutefois, le premier de ces deux malades est décédé deux ans plus tard d'une septicémie à streptocoques, sans que l'on ait pu formellement mettre en évidence de rechute de la maladie.

C'est là une des deux complications que nous ayons à déplorer après splénectomie.

La seconde fois, il s'est agi d'une flambée évolutive succédant de près à la laparotomie. Ce malade présentait une atteinte hépatique qui s'est rapidement aggravée et le décès est survenu deux mois plus tard.

Mais sur seulement 23 laparotomies il est difficile de conclure, ce d'autant, que beaucoup de nos malades évoluaient et sont décédés de leur Maladie de HODGKIN, rapidement.

Enfin, 3 malades ont eu une splénectomie à titre "thérapeutique" toujours au moins après 3 cures de polychi-miothérapie (MOPP).

Le 1er était un stade III B; sa laparotomie fut normale après 6 MOPP.

Le second était une rechute après un stade I A 1 cervicale gauche après 3 MOPP ; la laparotomie ne découvrit qu'un gros ganglion du hile hépatique apparemment indemne. Enfin, le dernier malade présentait une rechute après KAPLAN total pour un STADE III 2. Les 6 cures de MOPP n'avaient pas stérilisé la rate.

Le malade n'avait pas d'autre atteinte, mais 5 ans plus tard, il continue à évoluer.

Etant donné l'hétérogénéité de ce groupe nous n'avons pas analysé, ni les résultats de ces laparotomies, ni les survies après laparotomie.

Bornons-nous à constater qu'il n'y a pas eu de complication majeure post-opératoire, ni de complication tardive (160). Nous reviendrons néanmoins, en fin de ce travail, sur le problème de la laparotomie car l'affinement des thérapeutiques oblige actuellement à affiner aussi les bilans pré-thérapeutiques.

- b) Les lymphographies :

-
- . Sur les 81 malades 54 ont bénéficié d'une lymphographie par voie bipédieuse, selon la technique classique (190) -

On a vu plus haut que nos plus anciens malades n'en avaient pas bénéficié, et que parmi les malades plus récents, certains avaient présenté des contre-indications ayant fait reculer l'examen (mauvais état vasculaire des membres inférieurs, allergie à l'iode). Il n'y a pas eu de contre-indication d'ordre pulmonaire, ni d'accident.

- . Ainsi dans la série la plus ancienne, sur 29 malades, 9 seulement ont eu cet examen avant mise en route du traitement

Dans la seconde série, 22 malades sur les 28 en ont bénéficié.

Dans la troisième série, 23 malades sur 24 ont eu cet examen.

. Les résultats :

Sur 54 malades on a observé 22 changements de stades topographiques, soit 41 % des malades.

2 stades I cliniques sur 8 ont ainsi été classés Stades III topographiques (25 %) -

On n'a ainsi après lymphographie aucun Stade I B, confirmant donc leur rareté. (142) (200).

20 stades II cliniques ont été classés stades III lymphographiques, (sur 32 présentations, soit 63 %).

Enfin, 12 autres lymphographies étaient positives sans qu'elles aient entraîné un changement de stades. 2 étaient des stades II sous-diaphragmatiques, 10 autres étaient déjà des présentations cliniques III.

Au total, on a ainsi 34 lymphographies positives, soit 63 % de lymphographies positives.

Il est, cependant, intéressant de noter qu'à trois reprises, des malades ayant une lymphographie négative ont eu une laparotomie positive. 2 fois la rate était le seul organe envahi. La 3ème fois, la rate était envahie ainsi que l'arrière cavité des épiploons, expliquant la négativité de la lymphographie. Dans ce cas, il n'y avait pas d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique.

. On remarque aussi que tous les malades ayant des adénopathies inguinales ont une lymphographie positive.

. En revanche, parmi les stades I et II, l'histologie n'a pas influencé sur les changements de stades puisque dans ces stades, la proportion de malades ayant changé de stades est absolument la même, dans les bons grades histologiques (1 et 2) et dans les mauvais (3 et 4) ; dans les 2 cas, 10 malades sur 19, soit 53 % -

A l'opposé, la présence de facteurs d'évolutivité clinique est un facteur plus important puisque 33 % des formes classées A ont changé de présentation topographique, contre 66 % des formes B.

Ce résultat est à la limite de la significativité statistique.

. Le sexe n'est pas un critère permettant de prévoir la positivité de la lymphographie, ni un éventuel changement de stade (19 hommes sur 29 ont une lymphographie positive et 14 femmes sur 22) -

Enfin l'atteinte médiastinale n'a pas non plus de valeur prédictive.

18 malades sur les 31 ayant une lymphographie positive ont une atteinte médiastinale, contre 10 sur les 18 ayant une lymphographie négative ; la différence est sans signification statistique.

De même, on ne peut pas prévoir l'atteinte lymphographique suivant que l'atteinte médiastinale soit haute ou basse.

Ces résultats sont difficiles à interpréter.

On sait que dans certaines formes on a d'autant plus de chance de trouver une atteinte sous-diaphragmatique, mais les résultats publiés portent essentiellement sur des associations "laparotomies/lymphographies" et non des lymphographies seules.

Rappelons (LE BOURGEOIS) (113) (KAPLAN) (103) (BERNADOU) (12) qu'on a d'autant plus de chance de trouver une atteinte sous-diaphragmatique que l'on est en présence d'une forme histologique 3 ou 4 (ANN ARBOUR), d'un sujet âgé (la limite admise est de 40 ans), d'une forme avec signes cliniques d'évolutivité (B).

- . En appliquant la méthode des critères de gravité qu'a utilisée BERNADOU, on remarque qu'il existe toutefois, dans notre série, une corrélation entre le risque de lymphographie positive et le nombre de critères de mauvais pronostic, mais la corrélation n'atteint pas le seuil de significativité.

- c) La lymphographie radio-active (GARNIER) (199)

Il s'agit d'une curiethérapie endo-lymphatique par lymphographie au lipiodol fluide marqué.

L'isotope utilisé est le phosphore 32 qui est un émetteur B. on peut ainsi traiter par l'imprégnation ganglionnaire des foyers d'environ 2 à 3 millimètres de diamètre. L'activité totale de phosphore 32 utilisée est de 8 mcuries (4 avant 1969) avec un peu d'iode 131 utilisé uniquement à titre de traceur afin d'étudier la répartition du lipiodol marqué dans l'organisme.

Dans un travail consacré à cette technique GARNIER note que l'efficacité thérapeutique au niveau des ganglions ainsi traités est bonne, puisque globalement, on n'enregistre que 9 % de récidives dans les territoires traités. Toutefois, il faut sérieusement nuancer cette affirmation :

- d'une part, et à juste titre, l'auteur juge nécessaire l'irradiation complémentaire par voie externe en cas de lymphographie envahie. En effet, en ce cas, une grosse image lacunaire ne sera pas totalement traitée puisque le centre de la lésion sera à plus de 3 millimètres du phosphore 32.
- d'autre part, en cas d'atteinte, le transit lymphatique sera perturbé, avec d'éventuels blocages entraînant un sous-dosage, voire une exclusion de certains ganglions pathologiques.

On peut noter, encore, que la rate n'est pas traitée par cette méthode, et qu'enfin, l'appréciation même des résultats est difficile puisqu'il est souvent difficile de refaire ultérieurement une seconde lymphographie.

- En cas de lymphographie normale, certes l'irradiation complémentaire n'est pas négligeable et peut constituer un apport thérapeutique supplémentaire.

Mais sur 127 malades ayant d'emblée une lymphographie jugée non pathologique, 45 malades ont rechuté (soit 35 % des malades), dont 28 sont décédés.

Le problème de fond des stades localisés de la Maladie de HODGKIN n'est donc pas réglé par cette méthode ; le taux de rechutes restant élevé.

Malheureusement les caractéristiques de ce groupe de malades n'ont pas été détaillées. Cela aurait peut-être, en effet, permis de dégager de bonnes indications pour cette méthode.

Il est difficile de tirer une conclusion des 8 lymphographies isotopiques pratiquées chez nos malades. Elles furent toutes faites à titre pré-thérapeutique.

5 étaient pathologiques, un seul malade n'a pas récidivé après une cobalthérapie sur les aires envahies (barre lombaire). 3 autres ont récidivé. L'une dans le territoire de la lymphographie malgré une irradiation, une seconde dans la rate, après une irradiation, la troisième dans un territoire sus-diaphragmatique. Le cinquième malade est rapidement décédé d'une encéphalite zostérienne. 3 autres malades avaient une lymphographie normale. L'une n'a pas récidivé, mais a eu une irradiation lombaire. Un second a récidivé dans l'abdomen (rate et hile hépatique) - Le troisième a récidivé en territoire sus-diaphragmatique.

5 - Les présentations cliniques -

Un certain nombre de constatations d'ordre clinique peuvent être faites :

- a) les formes axillaires :

Il existe dans la série 28 malades qui présentaient une localisation axillaire d'emblée. 21 malades ont eu une lymphographie, 2 malades, une laparotomie (permettant d'établir l'existence ou non d'une atteinte sous-diaphragmatique.)

On note que sur ces 21 malades, 19 présentaient une telle atteinte, soit 90 % - 6 seulement avaient une forme clinique III -

Il faut remarquer que les deux malades ayant bénéficié d'une laparotomie, positive dans les deux cas, présentaient une lymphographie négative. Enfin, les 2 malades n'ayant pas d'atteinte lymphographique sous-diaphragmatique ont rapidement récidivé après un traitement radiothérapique sus-diaphragmatique, au bout de 6 et de 12 mois. Toutefois, dans ces 2 cas, il n'y a pas eu de contrôle sous-diaphragmatique anatomique lors de la récurrence.

On serait donc assez tenté, comme d'autres Auteurs, en cas de lymphographie négative chez de tels malades, de pratiquer une laparotomie pré-thérapeutique afin d'éliminer

une atteinte occulte sous-diaphragmatique. On peut d'ailleurs remarquer, à l'appui de cette suggestion, que dans notre série, il y a plus d'atteintes sous-diaphragmatiques dans les présentations I et II cliniques, sus-diaphragmatiques s'accompagnant d'atteintes axillaires (13 fois sur 15) que lorsqu'il n'y a pas d'atteinte axillaire (14 fois sur 32). (non significatif p 0,1) -

Les populations d'où sont tirées ces échantillons ne diffèrent pas significativement quant à la répartition dans les 3 séries, l'âge, le sexe, l'histologie ou les signes cliniques d'évolutivité.

KAPLAN, quant à lui (103) ne cite que 30 % de laparotomies positives en cas d'atteintes axillaires.

- . Il est à priori surprenant de faire cette liaison entre une localisation axillaire et une atteinte sous-diaphragmatique. On admet actuellement 2 voies d'extension possibles de la maladie, à partir d'une localisation primitive.

La première est lymphatique et concerne pour KAPLAN (103) environ 90 % des Maladies de HODGKIN, si l'on élimine les stades IV.

Elle est la plus anciennement soupçonnée, et déjà GILBERT (68) avait remarqué qu'après une irradiation localisée, les récidives se faisaient volontiers en territoires juxta-irradiés. KAPLAN et ROSENBERG (162), puis HUTCHINSON (86) ainsi que de nombreux autres Auteurs confirmèrent cette notion.

La comparaison des territoires atteints dans les stades II (2 ou plus de 2 aires envahies d'un seul côté du diaphragme) et des stades I (une seule aire) montre que dans les Stades II touchant deux ou trois territoires, l'atteinte des différentes aires ne se fait pas du tout, comme le calcul des probabilités l'indique, à partir de l'étude des fréquences calculées sur les Stades I.

Tout se passe comme, si dans les stades II, les aires adjacentes aux aires cliniquement envahies sont préférentiellement touchées.

C'est la classique extension par contiguïté des territoires lymphatiques justifiant l'irradiation "prophylactique" des territoires contigus à l'aire ganglionnaire initialement atteinte.

TEILLET (184) arrive à des conclusions identiques.

- . Mais ni KAPLAN, ni TEILLET n'admettent que les aires sous-diaphragmatiques lymphoïdes ne soient des aires contigües aux aires axillaires, ce qui est d'ailleurs la logique anatomique. KAPLAN (103) admet comme territoires contigus aux aires axillaires uniquement les aires épitrochléennes, brachiales, sous-claviculaires et cervicales basses.
- . Il faut donc admettre, soit que la Maladie de HODGKIN a débuté dans l'aire axillaire ou dans une de ces quatre aires contigües. Elle est alors localisée, et en principe, il n'y aura pas d'atteinte sous-diaphragmatique - soit admettre qu'il existe une autre voie de dissémination de la Maladie, hématogène cette fois-ci, expliquant la diffusion de la maladie et l'atteinte d'aires ganglionnaires

apparemment au hasard.

On peut d'ailleurs remarquer que dans son étude statistique, HUTCHINSON note que pour les stades II atteignant 4 aires ganglionnaires ou plus, les répartitions des territoires concernés semblent se faire au hasard, comme si, pour ces formes déjà disséminées l'extension morbide ne se faisait plus par contiguité lymphogène, mais par voie générale, hémotogène.

TEILLET note néanmoins que les localisations axillaires sont volontiers associées à une atteinte médiastinale ou sus-claviculaire (2 aires que KAPLAN considère comme non contigues) -

Enfin, d'autres Auteurs ont insisté sur la fréquence des laparotomies positives chez les malades porteurs d'une forme axillaire pure. LEDERLIN (114) FULLER (60) notent que dans les formes localisées intéressant un territoire axillaire et traitées uniquement par radiothérapie loco-régionale les résultats sont médiocres quand on les compare aux résultats des formes cervicales ou médiastinales. REVOL (159) partage cette opinion.

Plus récemment, des études anatomiques ont montré qu'il existait entre ces deux aires des connections lymphatiques directes, ce qui expliquerait alors, plus facilement, les mauvais résultats de ces Auteurs.

- b) les formes médiastinales :

Très classiques dans la Maladie de HODGKIN, et même assez particulières à ce type de lymphome puisque rares dans les lymphomes malins non Hodgkiniens. Il est classique d'admettre que la forme cervico-médiastinale est une forme particulière, atteignant plutôt la jeune femme, et dont le pronostic est bon (152).

Un des éléments de ce bon pronostic doit être trouvé dans le fait, classique, que les laparotomies systématiques pré-thérapeutiques sont plus souvent négatives lorsqu'il existe à la fois une atteinte médiastinale et un type histologique 2 (113) -

LE BOURGEOIS note aussi que dans les stades II cliniques le pourcentage de laparotomies positives passe de 35 % en cas d'atteinte médiastinale à 55 % en cas d'intégrité médiastinale, dans les grades 2.

La juxtaposition de ces données amène à conclure que le médiastin n'est pas une aire adjacente aux aires sous-diaphragmatiques lombo-aortiques. En revanche, si l'on s'intéresse aux aires sus-claviculaires droites, mais surtout gauches, situées à proximité de l'abouchement de la voie de drainage lymphatique sous-diaphragmatique, le canal thoracique, TEILLET (184) retrouve 87 % d'atteintes médiastinales, et encore un nombre important de rechutes sus-claviculaires, dans les formes sous-diaphragmatiques pures, traitées par irradiation localisée.

Il faut donc admettre que les ganglions sus-claviculaires qui drainent anatomiquement le médiastin, sont des aires contiguës des aires médiastinales, mais aussi, par l'intermédiaire du canal thoracique, des aires lombo-aortiques.

Ces ganglions sus-claviculaires occupent donc une "position-clé" puisqu'ils sont contigus à de nombreux territoires ganglionnaires (KAPLAN) (103), axillaires, cervicaux et infra-claviculaires du même côté, supra-claviculaires et cervicaux contro-latéraux, médiastinaux et para-aortiques hauts pour le ganglion sus-claviculaire gauche.

Nous avons vérifié que dans notre série l'atteinte médiastinale n'influe pas sur la présence ou l'absence d'une atteinte sous-diaphragmatique (jugée par la seule lymphographie, il est vrai).

18 lymphographies sur 29 formes I et II cliniques sus-diaphragmatiques avec atteinte médiastinale sont positives contre 6 sur 16, sans atteinte médiastinale.

L'atteinte médiastinale basse (atteinte hilare et sous-carénale) serait pour certains de mauvais pronostic (REVOL) (159). Dans notre série, pour les atteintes médiastinales basses (hilaires ou infra-hilaires), on note que sur 29 malades présentant une telle atteinte, 24 ont eu une lymphographie. 4 avaient une lymphographie négative (soit 17 %).

Toutefois, si l'on compare uniquement sur les présentations cliniques I et II sus-diaphragmatiques, le pourcentage de lymphographies positives en fonction de l'atteinte ou non des ganglions médiastinaux bas, on obtient 12 lymphographies positives sur 16 en cas d'atteinte médiastinale (75 %), contre 11/25 en cas de médiastin libre.

Cette différence reste non significative.

Ainsi, l'existence d'une atteinte médiastinale basse ne permet pas, dans notre série, de préjuger d'une atteinte sous-diaphragmatique, du moins lymphographique.

En revanche, quand on s'intéresse uniquement aux présentations cliniques I et II, on note qu'il existe plus de formes atteignant 4, ou plus, territoires ganglionnaires parmi les malades présentant une atteinte hilare (5 malades sur 16), que parmi les malades ayant 3 ou moins territoires ganglionnaires envahis (6/24). La différence reste néanmoins sans valeur statistique, bien qu'HUTCHINSON ait écrit que les premières représentaient des formes diffuses de L G M - On ne retrouve aucune liaison entre atteintes médiastinales basses et lymphographie envahie, comme on aurait pu s'y attendre dans ces formes "diffuses".

On ne peut donc pas conclure qu'une atteinte hilare témoigne d'une forme déjà diffuse de la maladie avec extension hémotogène, mais nos malades n'ayant pas été laparotomisés, il faut rester prudent.

On verra plus loin le problème des survies des formes avec atteintes médiastinales.

- c) L'atteinte sus-claviculaire gauche :

Nous avons cherché à voir si l'existence d'une atteinte sus-claviculaire gauche était corrélée avec une lymphographie positive parmi les présentations sus-diaphragmatiques I et II cliniques.

Dans notre série, 25 malades se présentaient sans adénopathie sus-claviculaire gauche.

10 fois la lymphographie était positive (40 %)

16 autres malades avaient une adénopathie sus-claviculaire gauche. 11 avaient une lymphographie positive (69 %) - L'avantage n'est pas statistiquement significatif.

De même la comparaison entre adénopathies sus-claviculaires droites et gauches et atteintes lymphographiques ne montre pas de différence significative.

. Enfin, nous avons eu 11 atteintes inguinales. Les 11 fois la lymphographie était positive.

6 - Corrélations entre présentations cliniques et histologiques

De nombreux Auteurs ont montré qu'il existait une corrélation entre présentations anatomiques et histologiques.

On sait que les grades histologiques 1 et 2 sont, le plus souvent, des présentations cliniques I et II. Les grades 3 s'équilibrent entre présentations localisées (I et II) et généralisées (III et IV) alors que les grades IV sont volontiers généralisés.

KAPLAN (103) cite 89 % de formes localisées pour les grades 1 - 69 % pour les grades 2 - 57 et 30 % respectivement pour les grades 3 et 4. Il s'agissait, il est vrai, de malades non laparotomisés.

Sur nos 69 malades biopsiés, les chiffres sont, pour les grades histologiques de 1 à 4, respectivement de 53, 41, 47 et 43 % de formes localisées.

Si l'on exclut les malades sans lymphographie, les chiffres ne changent guère.

42, 38, 37 et 50 %

Aucun de ces chiffres n'est différent des autres.

Nos malades n'ont pourtant pas été laparotomisés.

Rappelons, ici, que lorsqu'on pratique des laparotomies systématiques, ce sont aussi dans les grades histologiques 3 et 4 qu'on enregistre le plus de changements de stades. LE BOURGEOIS (113) note que 12 % des formes localisées grades 1 passent en formes sus et sous-diaphragmatiques, 22 % des grades 2, 45 et 46 % des grades 3 et 4. KAPLAN (103) cite des chiffres voisins.

Mais sur des séries plus courtes, d'autres Auteurs, GAMBLE (63), BAUTERS (9) sont moins affirmatifs.

On retrouve d'autres corrélations dans la littérature, entre l'histologie d'une part, et le sexe, et l'absence de signes d'évolutivité clinique (Formes A).

. Citons KELLER (106) et TUBIANA (187). Pour ce dernier Auteur les corrélations les plus étroites sont observées entre histologie d'une part (grades histologiques 1 et 2), stade topographique (formes I et II) et l'absence de signes cliniques d'évolutivité (formes A) -

Nous avons vérifié si nous retrouvions les mêmes corrélations dans notre série. Pour éliminer le biais introduit par l'absence de biopsies ganglionnaires dans notre série la plus ancienne, nous avons exclu tous les malades de cette série.

Nous n'avons mis en évidence aucune corrélation entre l'histologie d'une part, et d'autre part, ni les présentations cliniques (formes I et II, formes III et IV), ni le sexe, ni l'âge (malades de moins de 40 Ans, malades de plus de 40 Ans) -

. En revanche, nous avons trouvé une liaison entre l'histologie et la présence ou non de signes d'évolutivité. Les grades histologiques 1 et 2 sont associés aux formes A, alors que les grades 3 et 4 sont associés aux formes B (25 des 33 stades I et II sont A, contre 20 des 40 stades III et IV ; 8 malades n'ayant pas été classés selon les signes d'évolutivité) -

On reste néanmoins un peu surpris par cette absence de corrélations, et on peut se demander si l'une des raisons n'en est pas, précisément, les difficultés du diagnostic anatomo-pathologique.

7 - Les signes d'évolutivité -

On sait depuis GILBERT (68) que les formes se présentant avec des signes généraux ont certaines particularités évolutives. Notamment, leur pronostic était, du moins lorsque la thérapeutique n'était que radiothérapique, mauvais. GILBERT (68) - VERA PETERS (149) -

On verra plus loin qu'une des raisons de ce pronostic médiocre tenait au fait que ces formes étaient souvent diffuses -

- a) Définitions :

1. Les signes cliniques

Les critères retenus pour ce classement sont ceux d'ANN ARBOUR (27) -

Sont classés B les malades ayant un ou plus des 3 critères suivants :

- perdu 10 % de leur poids dans les 6 mois ayant précédé le diagnostic -

- une température supérieure à 38° non expliquée par une autre cause -
- des sueurs nocturnes -

On note que le prurit isolé n'est plus considéré comme un signe clinique d'évolutivité.

Inversement sont classés A les malades n'ayant aucun de ces trois critères.

En fait le classement est souvent difficile car on hésite à classer A ou B, un malade ayant perdu 3 Kgs ou ayant occasionnellement de petites sueurs nocturnes, ou ayant un petit décalage thermique intermittent à 37°8. Quoiqu'il en soit, ainsi que nous l'avons déjà vu, il existe pour TUBIANA (187) une corrélation entre les signes cliniques d'évolutivité et une présentation clinique (les malades A étant plutôt des formes stades I et II) et l'histologie (les malades B étant plutôt des formes généralisées). Nous avons recherché les mêmes liaisons dans notre série pour ces mêmes critères.

Il existe, en effet, une liaison entre les formes A et les stades cliniques I et II (p 0,05). En revanche, nous n'avons pas retrouvé de liaison entre les mêmes formes et, ni le sexe, ni l'âge (moins de 40 ans et plus de 40 ans), ni enfin le grade histologique (grades 1 et 2 d'une part, grades 3 et 4 de l'autre).

Rappelons que TUBIANA (187) note une corrélation, non seulement entre les formes A et la présentation topographique, mais aussi les Formes A et les grades histologiques.

2. Les signes biologiques :

Un dernier point important est celui des signes biologiques d'évolutivité. On sait qu'une querelle oppose les Auteurs Anglo-Saxons et les Auteurs Français sur ce sujet. En effet, les Anglo-Saxons n'incluent pas les signes biologiques (y compris la vitesse de sédimentation) dans les critères d'évolutivité.

KAPLAN (103) reconnaît que l'hyperleucocytose, la lymphopénie sont des critères plutôt péjoratifs. En revanche, l'éosinophilie n'a pas, pour lui, de valeur pronostique. Toutefois, aucune étude systématique n'a été faite sur ce sujet.

De même, s'il admet que certaines Maladies de HODGKIN s'accompagnent d'une V.S. accélérée, il estime qu'il faut éliminer absolument une intercurrence avant d'admettre son caractère spécifique. Il ajoute néanmoins qu'on observe souvent un lent retour à la normale après la mise en route de la thérapeutique. De même, il estime qu'une ré-accélération de la V.S., certes peut annoncer, et même, précéder la rechute. Pourtant, là encore, il estime qu'il ne faut pas surestimer sa valeur !

Les Auteurs Français ont un point de vue opposé et MATHE l'inclut de plein droit comme 4ème critère pour classer

les malades A ou B (2) lorsqu'elle est supérieure à 30 mn à la 1^o Heure après que TUBIANA (187) ait montré qu'il s'agissait d'un critère fortement lié au pronostic. La Vitesse de Sédimentation est pour cet Auteur corrélée avec les signes cliniques d'évolutivité (Formes B) ; il y a aussi une corrélation entre le pronostic et les Formes A (mais cette étude portait sur des formes traitées par radiothérapie seule). Par contre, on ne trouve pas de corrélation entre Vitesse de Sédimentation et type histologique, ou Vitesse de Sédimentation et Stade clinique.

- b) Nos résultats :

. Les résultats de notre série sont ininterprétables. En effet, 63 malades ont eu une Vitesse de Sédimentation au moment de leur diagnostic. Mais il existe un biais car 17 malades sur les 20 malades de la série 1 avaient une Vitesse de Sédimentation supérieure à 20 % par la Méthode de BARBIER, alors qu'inversement, 15 malades sur 22 de la 3^{ème} série avaient une Vitesse de Sédimentation basse.

. Il n'y a pas de corrélation, ni avec la classification anatomique (Formes I et II, Formes III et IV), ni avec l'histologie, ni avec le sexe ou l'âge.

En revanche, la corrélation est très forte avec la présence ou l'absence de signes cliniques d'évolutivité, un seul malade B sur 23 avait une Vitesse de Sédimentation inférieure à 20 % contre 18 des 40 malades classés A (significatif à $p = 0,0005$) -

Enfin, nous n'avons pas pu comparer les Vitesses de Sédimentation au moment des rechutes aux Vitesses de Sédimentation initiales.

- En effet, une fois ôtés aux 52 malades ayant rechutés, les malades décédés d'une intercurrence, les malades perdus de vue, les malades ayant évolué d'un seul tenant et les malades pour lesquels il nous manquait une Vitesse de Sédimentation (initiale ou à la rechute), nous avons obtenu 2 groupes trop disproportionnés pour conclure.

Remarquons simplement que la plupart des malades ayant une Vitesse de Sédimentation élevée lors du diagnostic ont une Vitesse élevée à la rechute ; mais il existe quelques exceptions.

Inversement, si la plupart des rares malades à Vitesse de Sédimentation initiale basse ont rechuté sans élévation de cette Vitesse, il existe aussi des exceptions.

C H A P I T R E 2

L E S R E S U L T A T S G L O B A U X

Nous avons étudié les résultats pris d'abord globalement, puis ensuite, série par série -

LES RESULTATS GLOBAUX -

Les résultats globaux doivent être interprétés avec beaucoup de précautions. En effet, les malades inclus dans les trois séries ont eu des bilans d'extension et des thérapeutiques très différentes, et guère comparables. Les reculs sont aussi très différents.

Toutefois, par ce moyen, nous avons cherché à mettre en évidence d'éventuels facteurs de pronostic. Là encore, on peut objecter que certains d'entre eux ont pu s'atténuer ou disparaître avec l'alourdissement des thérapeutiques, ce qui peut introduire un biais.

I - SURVIES ET DUREES DES PREMIERES REMISSIONS EN FONCTION

DES PRESENTATIONS CLINIQUES -

Nous avons en raison du petit nombre de Stades I (12 cas, dont 6 cliniques) regroupé les stades I et II, de même les stades III et IV ont été regroupés (il n'y avait que 6 stades IV d'emblée) -

Nous avons ainsi 37 stades localisés (dont 12 stades I) et 44 stades "généralisés" (dont 6 stades IV) -

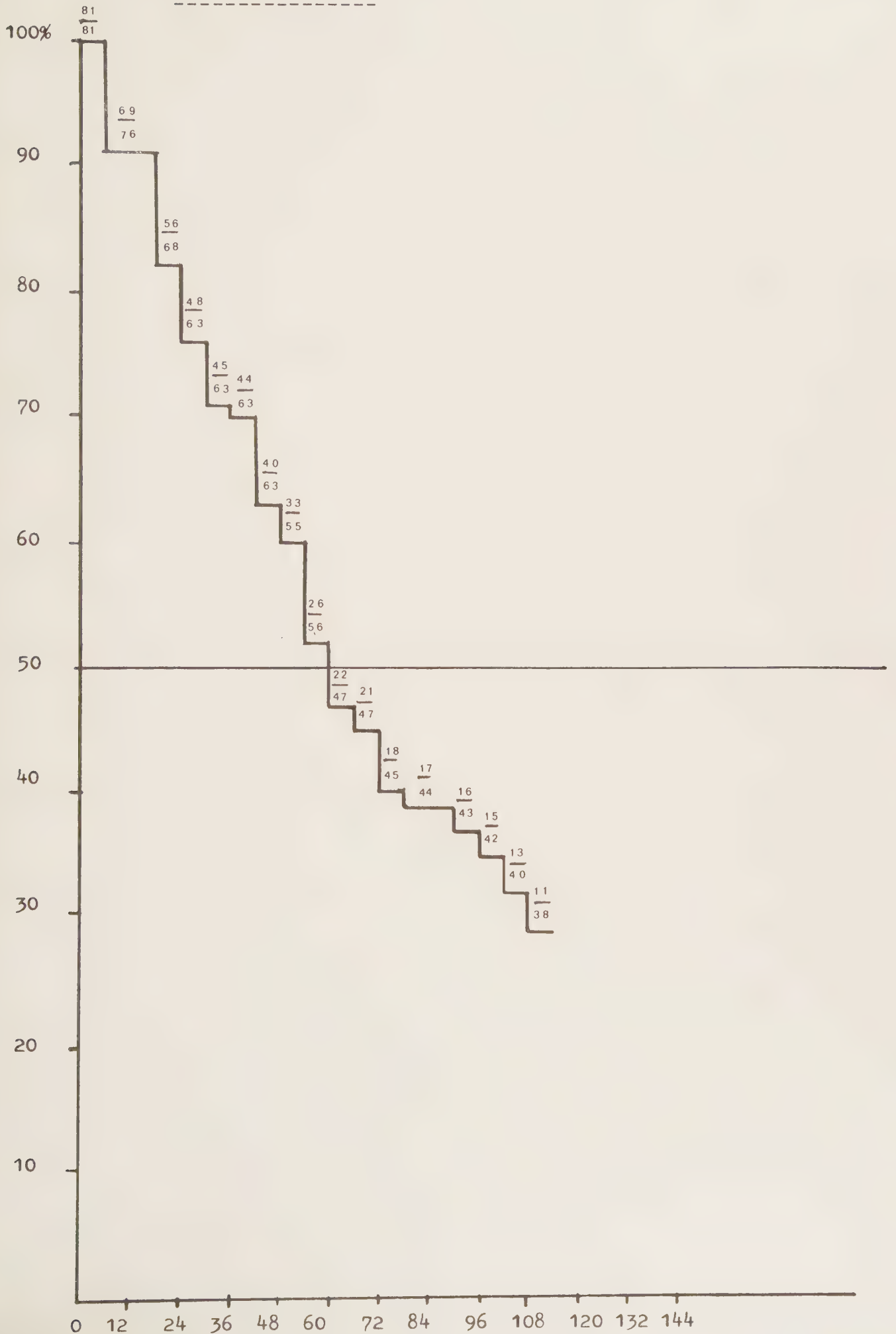
. La durée médiane globale de survie est de 57 mois et celle de la durée de première rémission est de 19 mois.

. La durée médiane de survie est, pour les formes localisées de 74 mois, pour les formes généralisées de 60 mois. A aucun moment, on ne constate de différence statistiquement significative en faveur des formes localisées, même s'il existe un petit avantage pour ces formes localisées.

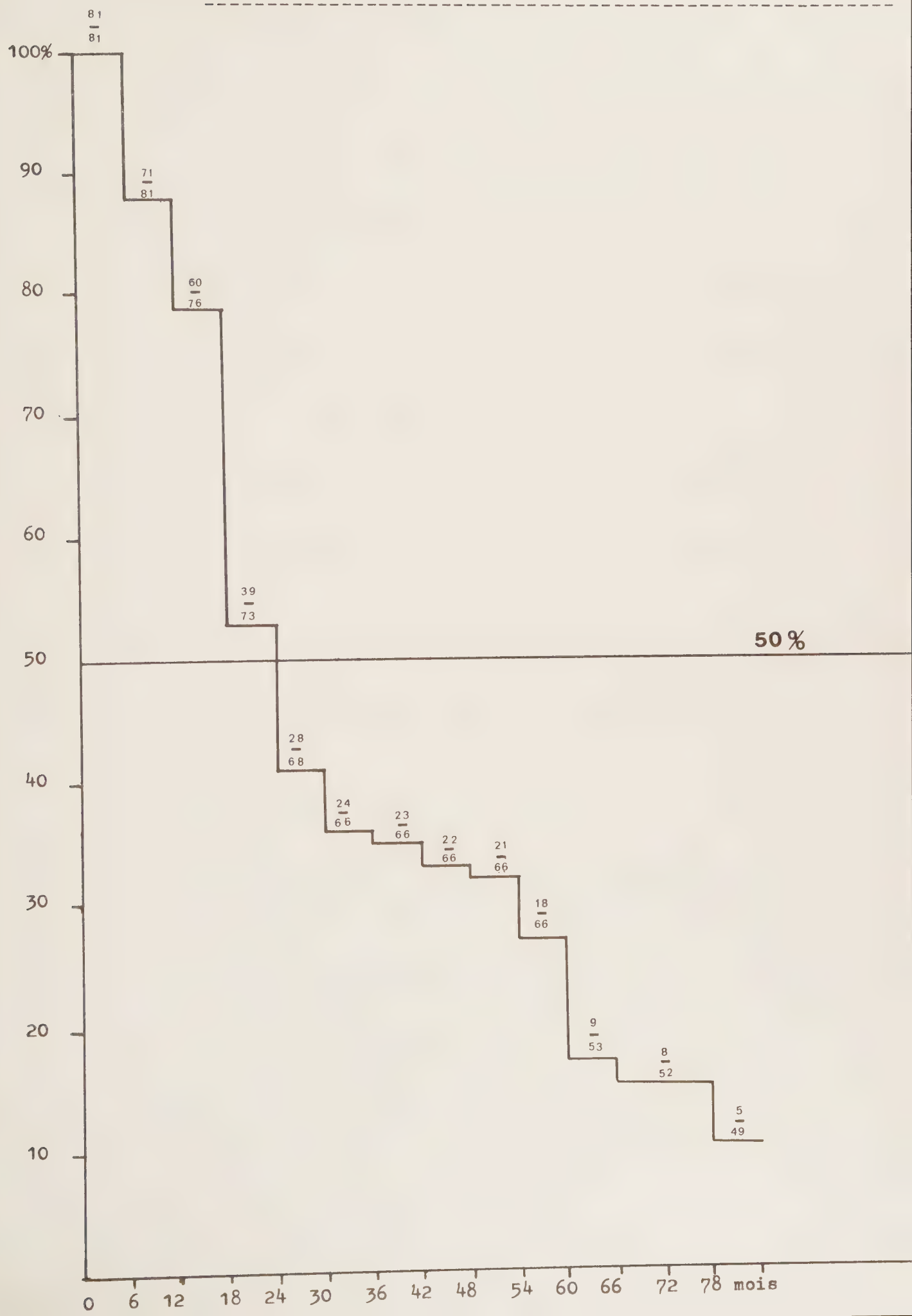
. La durée médiane de première rémission est de 14 mois pour les formes localisées et de 19 mois pour les formes généralisées. Là encore, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux courbes.

. Nous avons refait les mêmes calculs en excluant la 3ème série de malades, regroupant les cas les plus récents. On peut, en effet, admettre que pour ces malades, les progrès thérapeutiques ont nivelé les différences pronostiques classiques qu'il y avait entre les formes localisées et les formes généralisées, sinon dans l'absolu, du moins par rapport

SURVIES GLOBALES



DUREES DE PREMIERES REMISSIONS (TOUTES SERIES COMPRISES)



aux deux séries antérieures. Mais même en prenant cette précaution, on ne retrouve aucune différence tant pour la survie que pour les durées de première rémission.

II - SELON LE SEXE -

. Les échantillons sont comparables ; en effet, les 2 groupes de 48 hommes et de 33 femmes ne diffèrent pas significativement, ni pour les formes anatomiques, ni pour l'âge, ni pour la présence ou l'absence de signes cliniques d'évolutivité, ni enfin pour l'histologie.

Notamment, nous n'avons pas retrouvé la classique forme médiastinale de la Jeune Femme, de forme scléro-nodulaire.

Il y a eu 17 grades 2. 9 sont féminins dont 3 stades II - 8 sont masculins, dont 3 stades II -

Inversement, il y a eu 25 stades II -
14 sont masculins dont 3 grades 2
11 sont féminins dont 3 grades 2 -

mais toutes ces formes sont survenues chez des malades âgés de 20 à 40 ans, que ce soit les femmes ou les hommes.

. La durée médiane de survie se situe à 66 mois pour les femmes, 58 mois pour les hommes.

Les 2 courbes ne s'écartent jamais l'une de l'autre de façon statistiquement significative.

. Les durées médianes de première rémission sont de 20 mois pour les hommes, 18 mois pour les femmes, ce qui, là encore, reste statistiquement non différent.

III - ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'AGE -

. Nous avons stratifié les malades en 6 groupes.
Enfants âgés de moins de 15 ans (7 malades), Malades de 15 à 29 ans (28 malades), de 30 à 39 ans (20 malades), de 40 à 59 ans (17 malades) et âgés de plus de 60 ans (9 malades) -
Le benjamin avait 5 ans au moment de son diagnostic -
Le malade le plus âgé, 76 ans -

On note, comme classiquement, que 48 malades sur 81 (KAPLAN) (103), soit 59 % ont entre 15 et 39 ans.

. Nous avons calculé les durées médianes de survie et de rechute pour chacune des tranches d'âge.

Elles sont les suivantes :

AGE --	SURVIES -----	1ère REMISSION -----
<u>MALADES DE</u>		
moins de 15 ans	132 mois	12 mois
15 à 29 ans	42 mois	23 mois
30 à 39 ans	56 mois	18 mois
40 à 59 ans	46 mois	21 mois
plus de 60 ans	30 mois	18 mois

On note que la durée médiane de survie de nos 7 enfants est très longue (132 mois) alors que celle de rémission est, elle, très courte -

. En regroupant les 3 séries des malades les plus jeunes (moins de 40 ans) et les 3 séries des malades les plus âgés on obtient la courbe suivante pour les survies.

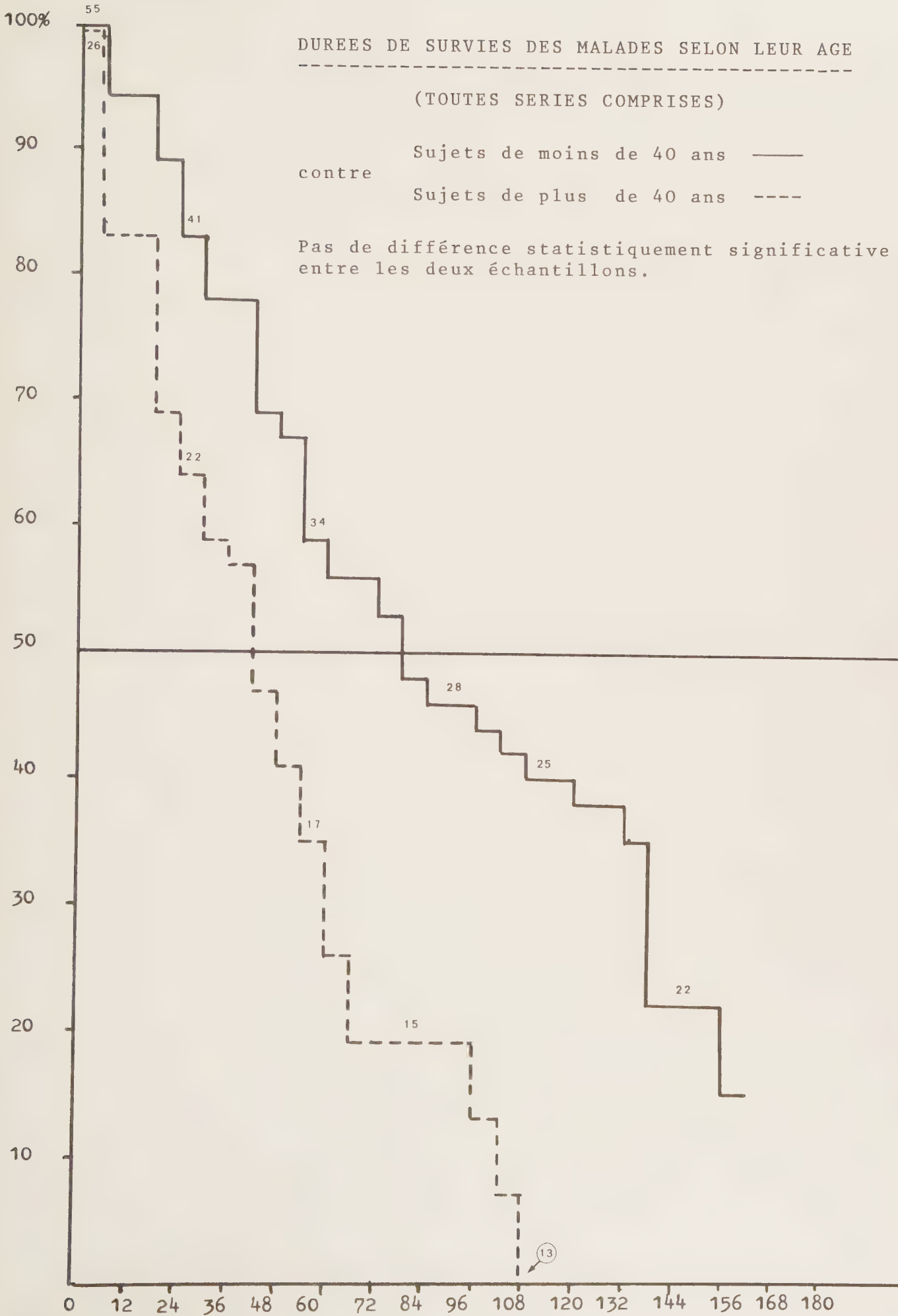
. Les échantillons sont comparables pour les critères suivants, répartitions entre les 3 séries, sexes, formes "localisées" (stades I et II) et "généralisées" (III et IV), signes cliniques d'évolutivité, grades histologiques.

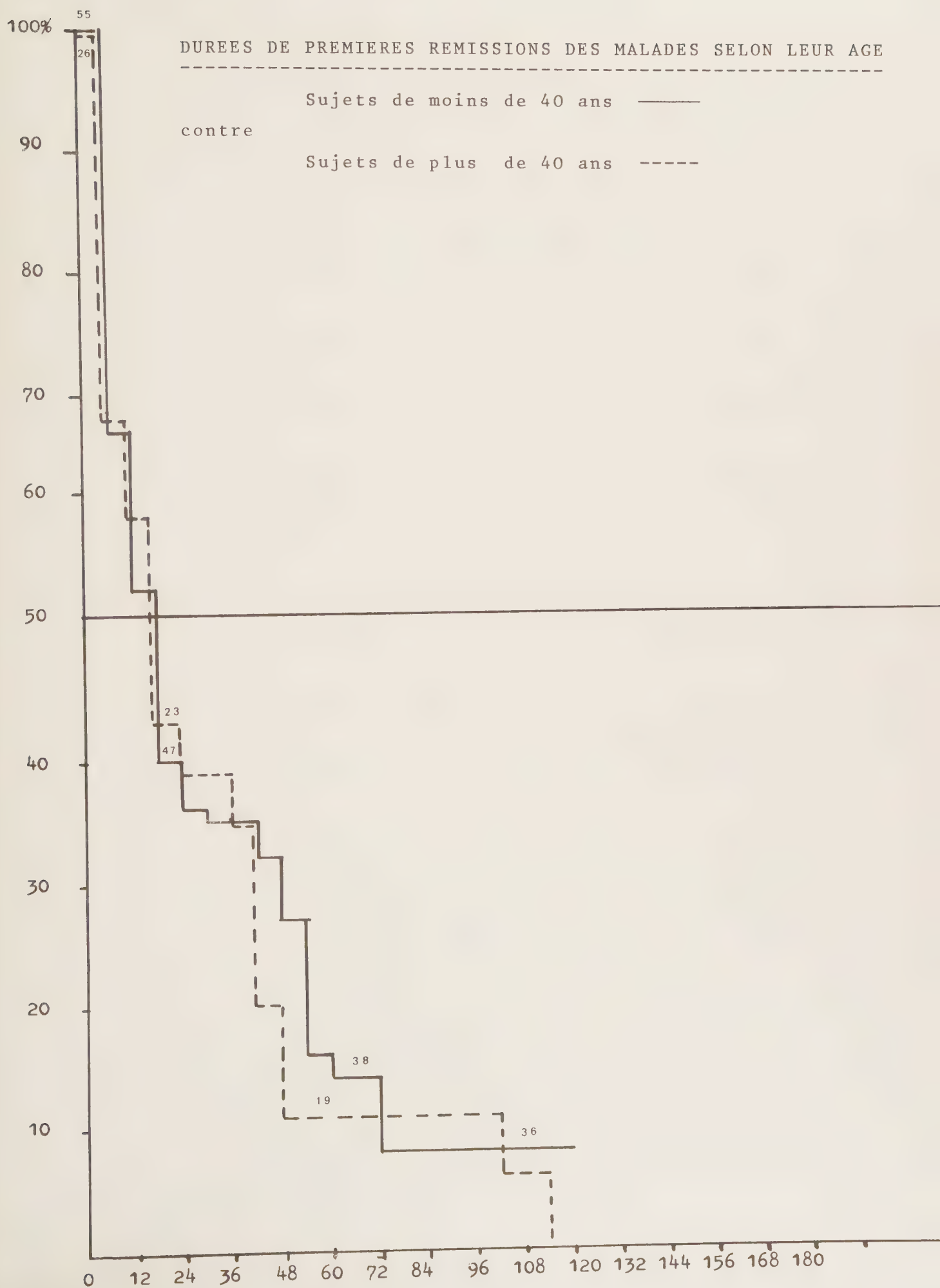
S'il existe visiblement un avantage en faveur du groupe des sujets jeunes, à aucun moment, celui-ci n'est statistiquement significatif.

- Quant aux courbes de durées de première rémission, on n'y retrouve pas cet avantage. La discordance entre "survie et rechute" fait donc penser que le pronostic de rechutes est meilleur chez les sujets jeunes. C'est effectivement ce que nous retrouvons.

. Enfin, compte-tenu de la médiane de survie très longue de nos 7 enfants, nous avons comparé cette série avec les deux autres séries de malades jeunes (malades âgés de 15 à 29 ans, et malades âgés de 30 à 39 ans) -

Mais les différences retrouvées ne sont pas statistiquement significatives, ni avec l'une, ni avec l'autre série, que l'on s'intéresse aux survies ou aux durées de première rémission -





IV - LES RESULTATS SUIVANT LES GRADES HISTOLOGIQUES -

. 1 - Résultats :

. Globalement 69 malades ont été typés. On a déjà vu qu'il n'y avait aucune liaison entre l'histologie et les présentations cliniques, l'âge, les signes d'évolutivité.

. 32 malades ont été classés grades 1 ou 2 et 37 malades grades 3 ou 4 (soit respectivement 46 et 54 %) -

. A 5 ans, la médiane de survie est juste atteinte (8 malades sur 16) pour les "bons" groupes histologiques (1 et 2) il y a 35 % de survivants (8 malades sur 23) à 5 ans dans les groupes des grades 3 et 4.

. La durée médiane de survie pour ce groupe est de 38 mois contre donc 60 pour l'ensemble des grades 1 et 2.

On retrouve un avantage en faveur des groupes histologiques 1 et 2, mais cet avantage ne prend jamais une valeur statistiquement significative.

- Quant aux durées de première rémission, les deux courbes sont superposables avec deux durées médianes de première rémission à 18 mois.

. 2 - Les données de la littérature :

Elles ont nettement évolué en ce qui concerne ce problème du pronostic des différentes présentations histologiques.

Plusieurs publications, toutes anciennes, ont montré qu'il existait une différence de pronostic entre les présentations histologiques 1 et 2 de la classification de RYE et les présentations 3 et 4, même lorsqu'on élimine les biais dûs aux autres éléments pronostiques comme les stades anatomiques.

FRANCILLA (57) cite en 1967 les chiffres de survies à 5 ans suivants en fonction des grades 1 à 4 respectivement : mais il s'agit de malades ayant été traités par radiothérapie essentiellement. (50 %, 47 %, 3 % et 0 %)

LANDBERG et LARSON (112) citent des chiffres assez voisins (50 %, 55 %, 21 % et 5 %).

TUBIANA sur une série de 205 malades revus en 1971 (187) montre que le grade histologique et la présentation topographique sont deux variables corrélées, dans cette série du moins. KAPLAN (103) partage cette opinion. Toutefois, il montre qu'il existe néanmoins une influence indépendante de chacun de ces deux facteurs sur la survie. D'autres Auteurs sont toutefois un peu moins affirmatifs (FULLER) (60).

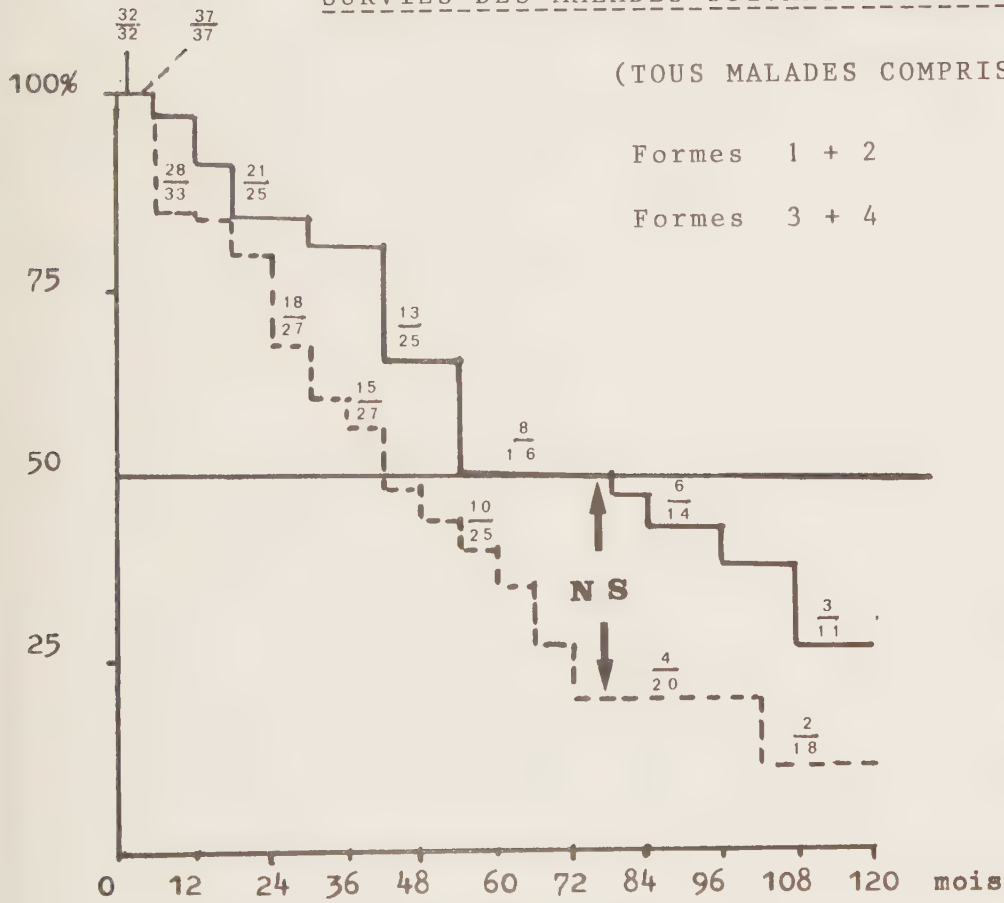
En revanche, dans des publications plus récentes, où la notion de traitement "prophylactique" s'est répandue, la place accordée à l'importance pronostique de la présentation

SURVIES DES MALADES SUIVANT LES FORMES HISTOLOGIQUES

(TOUS MALADES COMPRIS)

Formes 1 + 2

Formes 3 + 4



histologique a considérablement diminué (TEILLET) (185) BERNADOU (12), ROSENBERG (165). Nous y reviendrons.

. Compte-tenu de ces données nouvelles, nous avons repris nos calculs en éliminant les malades de la 3ème série, pour ne conserver que les malades traités par radiothérapie initiale.

Mais là encore, les deux courbes de survie restent superposables, avec deux durées médianes de survie comparables. 54 mois pour l'ensemble des malades, grades 1 et 2, 48 mois pour l'ensemble des malades, grades 3 et 4.

. La même comparaison des deux échantillons a été faite pour les durées de première rémission. Là encore, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les "bons" et les "mauvais" groupes histologiques. La durée médiane de la première rémission est très courte (12 mois pour les "bons groupes") (15 mois pour les "mauvais").

. 3 - Les formes avec réactions épithélioïdes :

Nous avons observé 3 malades possédant cette particularité sur les 69 ayant eu un examen histologique, soit 4 % - Il est donc impossible de tirer des conclusions à partir de ces 3 malades. Aucun n'avait d'antécédent de tuberculose clinique, ni de cliché thoracique évocateur de bacillose ancienne ; une fois la cuti était positive, les deux autres fois, elle était négative.

. Pour SACKS et DORFMAN (167) la fréquence de l'association sur 600 cas est de 9 %. Il n'y a aucune différence entre ces formes et l'ensemble des autres cas, en ce qui concerne les présentations cliniques, la forme anatomo-pathologique. La répartition entre les sexes, la présence ou non de signes cliniques d'évolutivité, l'âge des malades touchés, ni même la réactivité de tests cutanés aux neo - antigènes (D N C B)-

En revanche, la survie à 5 ans, et la durée de la première rémission, sont significativement plus longues dans ce groupe de malades. Ces Auteurs qui ne notent aucune évolution vers la caséification, ont tendance à en faire la marque d'une meilleure réponse immunitaire des patients vis à vis de leur affection, sans qu'on puisse, actuellement, l'affirmer, preuves à l'appui.

Quoiqu'il en soit il semble s'agir d'un élément de bon pronostic, ce qu'O'CONNELL avait déjà conclu sur une série plus courte (141) -

Néanmoins ces formes avec réaction épithélioïde sont de diagnostic difficile puisque leur aspect histologique ressemble plus ou moins à celui rencontré dans le lymphome de LENERT .

V - INFLUENCE PRONOSTIQUE DES SIGNES D'EVOLUTIVITE -

Nous avons utilisé les critères de la classification d'ANN ARBOUR (27) -

. Il n'y a aucune influence de ces critères sur la survie ou la durée de première rémission, les courbes ne s'écartant pas de façon statistiquement significative.

La durée médiane de survie, pour 45 malades classés A est de 48 mois, alors qu'elle est de 56 mois pour les 28 malades classés B - (8 malades n'ayant pas été classés) -

. De même, s'il existe un petit avantage en faveur des malades du Groupe A pour les durées de première rémission, celui-ci n'est jamais statistiquement significatif. (17 mois de médiane pour la série A - 12 mois pour la série B) .

. Si l'on tient uniquement compte des Vitesses de Sédimentation les malades ayant une Vitesse de Sédimentation inférieure à 20 % n'ont pas une courbe ni de survie, ni de durée de première rémission meilleure que celles des malades à Vitesse de Sédimentation élevée. (Ces courbes ont été dressées en excluant les malades de la série 3 pour laquelle un biais existait ; 83 % des malades de cette série ont, en effet, une Vitesse de Sédimentation basse) -

. La comparaison entre malades ayant une Vitesse de Sédimentation basse (classement A) et malades ayant des signes cliniques d'évolutivité et / ou une Vitesse de Sédimentation élevée (malades B ou b) n'a pas été possible. En effet, les 2 groupes ainsi définis sont disproportionnés (7 malades dans le premier, 34 dans le second), rendant vaine toute comparaison.

. Quoiqu'il en soit, même en ne tenant pas compte de la Vitesse de Sédimentation, nous ne retrouvons pas les conclusions de KAPLAN (103). En effet, cet Auteur écrit en 1972 que les signes cliniques d'évolutivité n'ont que peu d'influence sur l'évolution des Stades I et II. En revanche, les stades III et IV ont une évolution plus nettement influencée par la présence de signes cliniques d'évolutivité.

Toutefois, tous ces malades stades I et II recevaient une irradiation lymphoïde nettement plus étendue que les autres, voire une irradiation lymphoïde totale.

Nous avons recherché, pour des groupes comparables, l'éventuelle valeur pronostique de certaines localisations.

Nous avons ainsi recherché l'influence pronostique :

- d'une atteinte axillaire pour les stades III et IV -
28 malades présentaient une atteinte axillaire. Le groupe témoin comprend 22 malades. A aucun moment, ni pour les survies, ni pour les durées de première rémission, nous n'avons trouvé de différence.
- influence pronostique d'une atteinte médiastinale basse (hilaire ou sous-carénale) -
29 malades stades III et IV présentaient une telle localisation initiale - 25 n'en présentaient pas. Là encore, nous n'avons pas retrouvé d'influence de cette atteinte, à aucun moment, ni pour les survies, ni pour les durées de première rémission.
- influence pronostique d'une atteinte sus-claviculaire gauche.
19 malades présentaient une telle localisation initiale. 35 ne la présentaient pas parmi les stades III et IV. Là encore, nous n'avons mis en évidence aucune différence entre les deux groupes.
- influence pronostique d'une atteinte inguinale.
- 11 malades se présentaient avec une atteinte inguinale dont 9 étaient des stades III. Nous les avons comparés aux 43 autres stades III et IV. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée, à aucun moment, ni pour les survies, ni pour les durées de première rémission -

VII - LE PROBLEME DES RECHUTES -

. Avant d'aborder le problème des rechutes proprement dit il faut rappeler que, si le diagnostic de rechute est souvent facile, le bilan fait pour ces rechutes est très variable.

On verra, plus loin, que certaines équipes Américaines n'hésitent pas à refaire des biopsies ganglionnaires, des biopsies de tous les organes abordables (foie notamment, os éventuellement), renouvellent la biopsie de moelle, enfin, refont radiographies et tomographies pulmonaires et lymphographie.

En ce qui nous concerne, nous avons suivi nos malades, outre l'examen clinique, par des numérations formules sanguines, des vitesses de sédimentation répétées, au début tous les 3 mois, puis de façon plus espacée, en complétant tous les 6 mois, puis tous les ans par une radiographie pulmonaire. En cas de suspicion de rechute, les adénopathies cliniquement perceptibles étaient ponctionnées. En cas d'atteinte abdominale probable (fièvre, ou altération de l'état général, ou perturbations biologiques, vitesse de sédimentation et hémogramme, notamment), et si le thorax était indemne les malades ont eu une laparotomie permettant un bilan exact des lésions. On a vu que 12 malades avaient bénéficié de cette procédure.

Néanmoins dans la plupart des cas, les malades n'ont pas un bilan aussi complet, ce qui a pu sous-estimer l'importance exacte de la rechute.

- 1°) Résultats :

- . Sur nos 81 malades nous avons observé 52 rechutes, soit 64 % -

Nous avons englobé sous ce terme les rechutes vraies, les malades perdus de vue, considérés comme ayant rechuté et étant décédés au jour de leur dernière consultation, ainsi que les malades décédés d'une affection en rapport indirect avec leur affection (un décès par aplasie post-chimiothérapique, une encéphalite zostérienne, une septicémie à streptocoques chez un sujet splénectomisé, une miliaire pulmonaire dont nous n'avons pu faire la preuve de l'étiologie) -

- . Nous avons comparé les deux groupes de malades, ceux avec, et ceux sans rechute :
- 32 hommes sur 46 ont rechuté, contre 20 femmes sur 33 -
- 34 des malades âgés de moins de 40 ans ont rechuté, contre 18 des 26 malades ayant plus de 40 ans -
- 25 des 37 stades I et II ont rechuté contre 27 des 44 stades III et IV -
- 18 des 32 grades histologiques 1 et 2 ont rechuté contre 72 des 36 grades 3 et 4. La comparaison a peu de valeur car 12 des 13 malades non typés ont aussi rechuté.

Quoiqu'il en soit, tous ces chiffres n'expriment pas de différences statistiquement significatives.

- . En revanche, 5 malades sur les 29 de la première série, 4 malades sur les 24 de la seconde série n'ont pas rechuté alors que seuls 4 malades de la 3ème série ont rechuté.

La différence est hautement significative ($p = 0,005$) mais il faut nuancer ce résultat car :

- le recul de la série 3 est court.
- il existe plus de malades classés A dans cette série que dans les deux premières.
- il faudra comparer les courbes de durée de la première rémission entre chacune des séries, et pour différents sous-groupes, afin d'y voir plus clair c'est ce que nous ferons plus loin.

- 2°) Chronologie des rechutes par rapport au diagnostic :

- . Les rechutes surviennent assez tôt après le traitement initial puisque pour KAPLAN (en 1968) (103) sur une série de 145 stades I et II et de 76 stades III et IV, 85 % des rechutes surviennent dans les 3 premières années suivant la

fin du traitement ; les rechutes sont rares après 5 ans, et KAPLAN partage l'opinion de PAPILLON (147) qui pense que les rechutes au-delà de 10 ans sont réellement exceptionnelles.

De fait, c'est l'intervalle le plus long que nous ayons observé.

. La majorité des rechutes surviennent, dans notre série, avant un an, puis la durée médiane de première rémission pour les malades ayant rechuté est de 12 mois.

Comme KAPLAN, 85 % de nos rechutes sont observées dans les trois premières années.

. Nous avons comparé parmi les malades ayant rechuté, ceux ayant rechuté précocément (avant 1 an d'évolution), et les autres, ayant rechuté après une année d'évolution.

Pour les critères examinés (répartition entre les séries, âge, sexe, stades anatomiques et formes histologiques présence, enfin, ou non de signes cliniques d'évolutivité), nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de l'Ecole de STANFORD. WELLER (194) note que 84 % des grades 4 rechutent, contre 18 % des grades 1, et environ 40 % de chacun des grades intermédiaires. WELLER et PORTLOCK (153) notent une augmentation des rechutes en fonction de l'importance du stade initial (17 % pour les stades I, 55 % pour les stades IV) -

- 3°) Pronostic d'une rechute :

La durée médiane de survie après rechute est, dans notre série, de 28 mois à partir de la fin de la première rémission.

5 ans après la fin de la première rémission, nous n'avons que 11 malades sur 40 qui ont survécu (soit 28 %) -

Là encore, ces résultats sont médiocres puisque l'Equipe de STANFORD (153) publie des résultats approchant les 50 %, 40 % de l'ensemble des malades ayant rechuté, étant 5 ans après leur rechute, toujours en seconde rémission.

. Quels sont les facteurs influençant le pronostic après une première rechute ?

Nous avons cherché à étudier l'influence

- . de la précocité de la rechute (avant un an d'évolution - après un an) -
- . de l'existence, à la rechute, de signes cliniques d'évolutivité et/ou d'une élévation de la vitesse de sédimentation.
- . du grade histologique de la rechute, en supposant lorsqu'il n'y avait pas eu de nouvelle biopsie que ce grade n'avait pas évolué depuis le diagnostic -
- . du stade anatomique de la présentation de départ.

Pour tous ces critères nous n'avons observé aucune influence sur la survie après une première rechute. En revanche, 2 facteurs modifient le pronostic de la rechute.

- a) Influence de l'âge sur le pronostic d'une rechute :

- . L'Age du malade étant calculé au moment de la rechute. Nous avons 2 groupes de malades. 33 ont moins de 40 ans, 19 ont plus de 40 ans.

Il apparaît une différence significative en ce qui concerne la survie après première rechute dès le 18ème mois suivant le diagnostic de cette rechute ; elle est en faveur des malades les plus jeunes et persiste jusqu'à la 8ème année. PORTLOCK (153) ne mentionne pas cet élément.

- b) Influence du siège d'une rechute sur son pronostic :

- . L'autre facteur est retrouvé par PORTLOCK (153). Il s'agit du siège de la rechute.

En séparant les rechutes en rechutes ganglionnaires et rechutes viscérales, nous obtenons 2 groupes comprenant respectivement 21 et 24 malades (7 malades ont été éliminés car ils n'étaient pas décédés directement de leur Maladie de HODGKIN ou étaient perdus de vue) -

Ces groupes ne comportent pas de différence pour les critères habituels (répartition entre séries, formes anatomiques, grades histologiques, signes généraux et surtout âge) -

- . Il existe un avantage net pour le groupe des rechutes ganglionnaires. En effet, ce groupe de malades survit mieux que l'autre, son avantage restant néanmoins à la limite de la significativité.

La durée médiane de survie est de 66 mois après la rechute pour les malades ayant présenté une rechute ganglionnaire. Elle est de 18 mois seulement pour les malades ayant fait une rechute viscérale.

2 remarques doivent être faites en complément :

- parmi les malades ayant présenté une rechute viscérale, seuls 11 sur 24 ont eu une polychimiothérapie - (MOPP les 11 fois) -
- inversement, les bilans n'étant pas toujours extensifs à la rechute, on a pu sous-estimer le groupe des rechutes viscérales. En effet, si l'on excepte les malades laparotomisés, les autres malades n'ont pas eu de biopsie de foie. Par ailleurs, les biopsies de moelle n'étant faites systématiquement que depuis peu de temps, cette atteinte a forcément été sous-estimée. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas évalué le pronostic des différentes rechutes viscérales. Enfin, bien que le pronostic de ces rechutes viscérales soit mauvais, 2 malades sont en rémission, 66 et 72 mois après le diagnostic de localisation hépatique, pour l'un, médullaire pour l'autre, de Maladie de HODGKIN. Le premier a reçu 6 MOPP, puis un an de VINBLASTINE d'entretien, l'autre, un traitement nettement plus léger, puisqu'il n'a reçu qu'une cure de MECHLORETAMINE, puis 2 ans de PROCARBAZINE -

SURVIES DES MALADES AYANT RECHUTE

SUIVANT LEUR AGE

< 39 ans ----

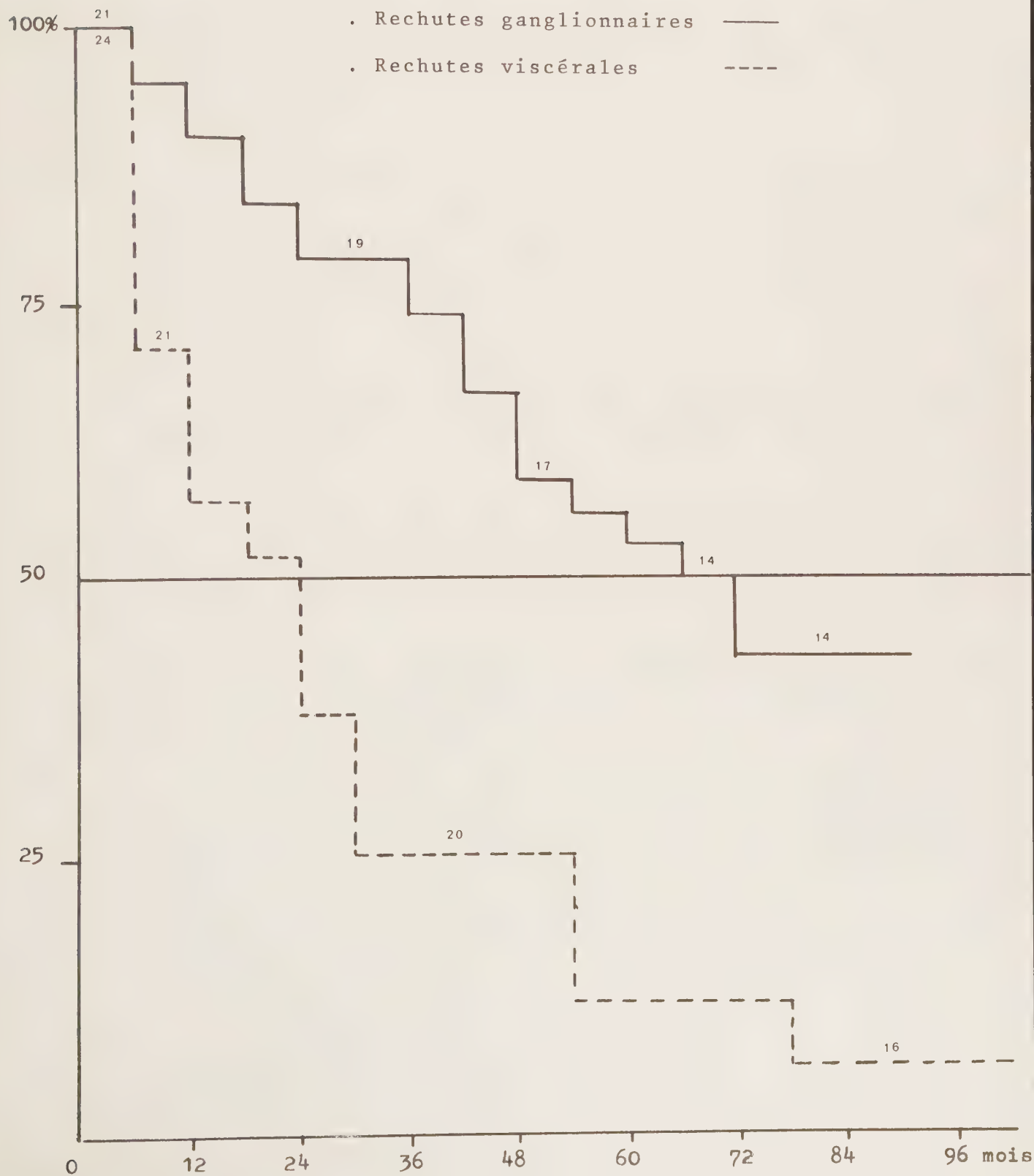
> 40 ans ———

(TOUTES SERIES COMPRISES)



SURVIES DES MALADES AYANT RECHUTE D'APRES LE SIEGE DES RECHUTES

(TOUTES SERIES COMPRISES)



VIII - ETUDE DE QUELQUES POINTS PARTICULIERS -

. Avant d'étudier l'évolution des concepts thérapeutiques et leurs résultats, un certain nombre de points, quoique disparates, seront envisagés.

- 1°) Le délai d'évolution avant le diagnostic :

. Il est classique de dire que, plus le délai d'évolution avant le diagnostic est long, meilleur est le pronostic, sans doute parce que la maladie est moins évolutive - (GILBERT) (68) (VERA PETERS) (150) -

20 Malades avaient dans notre série des manifestations depuis plus de 4 mois. Leur survie n'est pas statistiquement différente de celle des malades pour lesquels les premiers signes de la maladie remontaient à moins de 4 mois.

- 2°) Les modes particuliers de révélation :

. On peut noter aussi que certaines Maladies de HODGKIN débutent par des adénopathies d'apparence banale dont l'évolution se fait par phases successives de disparition et de réapparition. L'un de nos malades a développé une Maladie de HODGKIN dans les suites d'une angine, à début cervical haut, dont le type histologique était scléro-nodulaire.

- a) les vaccinations :

. Une autre malade a fait un tableau de maladie sérique après une vaccination anti-grippale. Il s'agissait d'emblée d'une forme très diffuse sus et sous-diaphragmatique, de type histologique à cellularité mixte.

. Dans ce cas, il est difficile de savoir en fait quelle est la responsabilité réelle de ces intercurrentes. Coïncidence pathologique ayant attiré l'attention sur la Maladie de HODGKIN ou, au contraire, "virose" à l'origine, directement ou non, de l'affection.

Il est intéressant de remarquer que d'autres Auteurs (13) ont rapporté des cas de Maladie de HODGKIN ayant succédé à des vaccinations (virales - anti-varioliques - ou, anti-bactériennes - diphtérie). L'interprétation de tels faits reste difficile.

KAPLAN (103) évoque les liens qu'il pourrait y avoir entre la mononucléose infectieuse et le virus d'EPSTEIN BARR et la Maladie de HODGKIN. Toutefois, il semble encore difficile d'établir formellement un rapport de cause à effet.

. Notons que parmi nos enfants atteints de L G M, nous n'avons noté aucune histoire clinique évoquant une ataxie - télangiectasie (aucun dosage d'immunoglobulines, ni aucun bilan immunitaire n'ont été pratiqués chez ces malades) -

- b) les purpuras thrombopéniques :

. L'un de nos malades est venu nous consulter pour un purpura thrombopénique périphérique. L'examen montrait, outre une splénomégalie, une énorme tuméfaction cervicale droite. Une

biopsie avait été faite plus de 15 ans auparavant que nous n'avons pas pu revoir. Le malade avait été rassuré et avait laissé évoluer sa tumeur.

Il s'agissait d'un grade histologique 1 ; la laparotomie a montré un envahissement splénique isolé, et la splénectomie a guéri le purpura.

Une revue sur ce problème a été publiée par COHEN (37). La survenue d'un purpura au cours d'une lymphogranulomatose est assez rare (1 à 3 % de l'ensemble des lymphomes Hodgkiniens ou non). Il peut précéder parfois même de longtemps (166) une Maladie de HODGKIN, venir la révéler ou survenir en cours d'évolution. Dans cette dernière éventualité s'il peut constituer la seule manifestation de la rechute (78) il peut aussi être sans rapport avec une évolutivité de la maladie sous-jacente. C'est le cas de notre malade qui, 12 mois après la fin de son traitement, a récidivé son purpura à la suite d'une anesthésie locale pour avulsion dentaire ; sous corticoïdes, la guérison a été rapide.

Un autre de nos malades s'est présenté avec une anémie hémolytique à auto-anticorps. Il s'agissait d'un homme de 54 ans, porteur d'adénopathies cervico-axillaires depuis 4 ans et, qui lors du diagnostic, présentait une anémie sévère (1 820 000 Globules rouges) de type hémolytique (IgG anti-

Rhésus, inactive sur des Globules D (D-)

3 Mois après une radiothérapie localisée, une corticothérapie, le test de Coombs se négative.

4 Ans plus tard, récurrence de l'anémie qui fait découvrir une rechute médiastino-pulmonaire, dont le malade meurt un an plus tard.

Pour JEAN BERNARD et CLAUVEL (203) les anémies hémolytiques compliquent 2 à 5 % des Maladies de HODGKIN.

Parfois révélatrices, elles surviennent plus souvent en cours d'évolution et sont volontiers sévères. L'anticorps isolé est le plus souvent une IgG anti Rhésus comme notre malade, parfois le Coombs est de type "Complément seul" -

- 3°) Les dysglobulinémies monoclonales :

. Enfin, un dernier malade présentait une gammopathie monoclonale après 5 ans d'évolution d'une L G M, stade III, grade 3 B -

Il s'agissait d'une IgG monoclonale qui s'accompagnait d'un taux normal des immunoglobulines résiduelles. Le myélogramme était pauvre, avec une plasmocytose faible (5 %) ; le malade étant alors sous chimiothérapie. Le malade est décédé 3 mois après la découverte de la dysglobulinémie, dans un tableau de pancytopenie post-thérapeutique.

Il est toutefois difficile de faire un rapport certain entre la dysglobulinémie et la Maladie de HODGKIN car cet homme avait une cirrhose éthylique authentifiée par ponction biopsie hépatique.

MOORE, cité par KAPLAN (103) n'a jamais retrouvé

de dysglobulinémie monoclonale sur 205 Cas. CORDIER (41) note, sur 1500 dysglobulinémies monoclonales, 7 cas seulement retrouvés au cours de Maladies de HODGKIN. 5 Fois il s'agissait d'une IgG, la 6ème étant une IgA. 4 Fois sur 6, les immunoglobulines résiduelles étaient conservées. 1 Fois, enfin, la dysglobulinémie était double, IgG et IgA -

L'Auteur note que la survenue d'une dysglobulinémie en cours de traitement semble être un critère de mauvais pronostic, et que le plus souvent, le grade histologique est un grade 3. Ces deux constatations sont retrouvées dans notre observation. Mais, répétons-le, notre malade présentait aussi une cirrhose, condition pathologique où l'on retrouve non exceptionnellement une dysglobulinémie monoclonale.

I I è m e P A R T I E

L'EVOLUTION DES IDEES THERAPEUTIQUES A PROPOS DU TRAITEMENT

DE NOS MALADES -

Schématiquement trois grandes périodes ont caractérisé l'évolution des idées concernant le traitement de la Maladie de HODGKIN :

- une première période a surtout été radiothérapique par irradiation des aires atteintes uniquement -
- puis, à la suite des travaux de VERA PETERS, irradiation à titre complémentaire des aires adjacentes cependant que les premières chimiothérapies faisaient leur apparition, et premières guérisons des formes localisées -
- puis enfin, mise au point des polychimiothérapies permettant de guérir des formes généralisées -

La période actuelle se caractérise par :

- la recherche de nouvelles polychimiothérapies.
- la mise au point d'associations radio-chimiothérapiques efficaces en vue de guérir plus de formes généralisées -
- inversement, une tendance à diminuer les efforts thérapeutiques dans les formes plus localisées pour éviter les complications dues à des sur-traitements, et aussi, pour augmenter les chances de mise en seconde rémission -
- des efforts pour mieux apprécier l'extension initiale de la Maladie par mise au point de techniques non invasives -

C H A P I T R E 1

L E S T R A I T E M E N T S P A R

R A D I O T H E R A P I E L I M I T E E

I - HISTORIQUE DE LA QUESTION -

. La radiothérapie fut la première arme utilisée dans le traitement de la Maladie de HODGKIN. C'est à 3 Américains (PUSEY) (156), (SENN) (174) et (WILLIAM) (196) que revient le mérite d'avoir pour la première fois utilisé la radiothérapie dans les lymphomes.

Toutefois, la méthodologie reste empirique et les appareillages rudimentaires.

Ce ne sont qu'à partir des années 1920 que certains perfectionnements se font jour ; le principal est celui de la dose délivrée à la suite des travaux (SEITZ et WINTZ) (173) -

. Des études anatomo-pathologiques sont faites sur de telles adénopathies par de nombreux Auteurs, et notamment en France, LAIGNEL-LAVASTINE et COULAUD (111) et CHEVALLIER et BERNARD (35).

On confirme ainsi les possibilités de stérilisations des lésions hodgkiniennes par les radiations et l'on établit que les récurrences locales sont dues à la persistance de lésions incomplètement stérilisées.

. Les années ultérieures furent passées à mettre au point des rayonnements d'énergie plus pénétrants ce que la généralisation du tube de COOLIDGE autorisa (GILBERT) (65) -

GILBERT propose dès 1922 l'utilisation de rayonnements sous fortes tensions (200 KV) (66) en utilisant des filtres épais afin d'éliminer les rayonnements peu pénétrants et responsables notamment des séquelles cutanées (67).

On démontre parallèlement (FERROUX) (56) que l'utilisation de faibles doses répétées est susceptible d'induire une "radio-résistance" expliquant des échecs que l'on expliquait auparavant par une prétendue caractéristique propre à certaines formes d'adénopathies Hodgkiniennes, puisque beaucoup utilisaient de très faibles doses, répétées à des intervalles assez longs (une semaine ou deux par exemple) -

. On en vint ainsi à proposer vers les années 30 un fractionnement des doses sur des intervalles plus courts.

C'est ainsi que GILBERT et BABAIANTZ proposent des doses d'au moins 600 R délivrées en 10 à 15 jours par champ (soit 150 à 180 R par séance) - ce qui équivalait à environ 1 200 R à la peau, en dose globale (66) (67).

Le problème des champs à irradier fut, lui aussi, assez longtemps débattu.

Si certains étaient partisans de s'en tenir strictement aux adénopathies cliniquement envahies, et

d'autres d'irradier par très grands champs (SCHWARTZ) (169). Ce fut, là encore, le mérite de GILBERT de proposer d'irradier tout le territoire ganglionnaire incluant l'adénopathie perçue. Il propose même de poursuivre si les signes généraux persistent après cette étape par une irradiation de principe des aires paravertébrales et de la loge splénique (68) -

. Enfin, les Auteurs d'entre les deux guerres insistent déjà sur certains points à propos du bilan :

- 1. nécessité de disposer d'une biopsie (GILBERT) (68)
- 2. faire un bilan d'extension, limité à l'époque à des radios et tomographies pulmonaires ainsi qu'à des radiographies osseuses.
- 3. recherche de signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement, prurit) -
- 4. ainsi que, biologiquement, les données d'un hémogramme (et notamment anémie, éosinophilie, et lymphopénie) -

Les atteintes sous-diaphragmatiques restent donc à cette époque longtemps méconnues et toujours de diagnostic tardif, puisque diagnostiquées uniquement cliniquement -

II - LES RESULTATS DE GILBERT -

. Les résultats que publia GILBERT en 1939 sont intéressants à titre historique bien sur, mais ils ont surtout le mérite de montrer que la radiothérapie était déjà une arme efficace dans la Maladie de HODGKIN -

En effet, en 1917, on admet des survies de l'ordre de 6 mois (YATES) (197) -

GILBERT en 1939 publie une moyenne (sur 77 malades) de 3 ans et 9 mois (68) et fait déjà certaines remarques sur les facteurs de pronostic devenus classiques.

Il note que ce sont les sujets entre 20 et 40 ans qui répondent le mieux à la thérapeutique. De même, les formes avec signes généraux sont de mauvais pronostic.

Enfin, il remarque déjà le bon pronostic de la localisation cervicale haute unique et isole les formes atteignant d'emblée plusieurs territoires ganglionnaires, mais se présentant histologiquement avec une sclérose comme étant, elles aussi, de bon pronostic.

En revanche, il n'ose plus affirmer la guérison de la Maladie de HODGKIN en 1939 comme il l'avait pourtant écrit dès 1924 (65). Au total, sur 77 malades, 17 sont vivants lorsqu'il publie sa série (21 %), dont 10 ont survécu plus de 5 ans.

3 de ces malades ont survécu 15 ans et plus, mais un seul n'avait pas rechuté -

III - LES SERIES DES ANNEES QUARANTE -

. Des résultats assez voisins seront publiés durant la 2ème Guerre Mondiale aux ETATS-UNIS.

SLAUGHTER et GRAVER (177) publient en 1942 des résultats comparables à ceux de GILBERT.

Sur 265 malades vus entre 1918 et 1935, ils observent 47 survies supérieures à 5 ans, soit 17 % des malades, avec 9 survies supérieures à 10 ans. Le traitement qu'ils appliquent est assez voisin de celui proposé par GILBERT, puisqu'ils irradient sous 250 KV. les aires cliniquement envahies, et qu'ils délivrent entre 600 et 1 200 R sur chaque territoire, irradiant dans un second temps le médiastin et les aires "abdominales" en cas de persistance de signes généraux. Ces Auteurs notent, contrairement à GILBERT, l'influence favorable du sexe, puisque pour 38 % de femmes, ils notent 76 survivants à 5 ans masculins, contre 21 survivantes féminines.

Leur moyenne de survie se situait à 33,8 mois -

IV - LES RESULTATS DE VERA PETERS

- 1) LES RESULTATS :

C'est en 1950 que VERA PETERS (149) publie une série de 257 malades, dont seuls 113 sont exploitables. Il s'agit d'une série de malades vus et traités dans un seul Centre, entre 1924 et 1942.

Les résultats sont extraordinaires pour l'époque puisque le taux de survie à 5 ans est double de celui de la précédente meilleure statistique. En effet, 51 % des malades, soit 58 malades sur 113 sont vivants à 5 ans.

La courbe de pourcentages des survies atteint un plateau à la 8ème année à 34 % des malades (20 survivants sur 61 malades).

L'Auteur note que, c'est dans la 1ère Année, que les décès sont les plus nombreux puisque 25 malades (22 % du total) sont morts. A 3 ans la survie est de 58 %, 40 % à 7 ans (32/82) -

La médiane de survie est supérieure à 6.8 années, et la moyenne supérieure à 7 ans, donc 3 fois supérieure au chiffre le plus favorable, enregistré jusque-là (GRAVER et SLAUGHTER) (177) - 33,8 mois.

Ces résultats prouvaient définitivement la valeur de la radiothérapie dans le traitement de la Maladie de HODGKIN, à condition de respecter certaines règles et certaines indications.

En effet, VERA PETERS apportait deux notions

nouvelles expliquant en grande partie la qualité de ses résultats.

- . L'utilisation de fortes doses sur les aires ganglionnaires envahies, puisque suivant la réponse des adénopathies Hodgkiniennes, elle utilise des doses de 1 800 jusqu'à 5 000 R, par champ, donc 3 à 6 fois plus que ce que l'on utilisait auparavant (sous des tensions de 400 KV .) -
- . La notion d'irradiation "prophylactique" (qu'elle préfère appeler complémentaire) (151) puisque toutes les aires cliniquement saines adjacentes à une aire envahie, reçoivent sous 200 KV , de 400 à 800 R, y compris, éventuellement les aires médiastinales et lombaires, irradiées par 4 champs, 2 antérieurs et 2 postérieurs -

Il faut noter qu'à l'époque, ne disposant pas encore de la lymphographie, on ne pouvait jusqu'à un stade avancé que présumer l'atteinte des aires lombaires ou de l'abdomen -

- 2) LES FACTEURS PRONOSTIQUES :

. Mais le mérite de VERA PETERS tient aussi à la mise en évidence de facteurs de pronostic désormais classiques. Toutefois, les progrès thérapeutiques récents sont venus minimiser certains d'entre eux.

- a) Présentation anatomique :

Le principal est celui de la présentation clinique initiale puisque l'Auteur remarque que, plus la maladie est localisée au départ, meilleur est le pronostic à long terme. Elle propose donc une classification topographique, en 3 stades numérotés I, II et III par ordre de gravité croissante (149) -

Son stade I représente une forme ne touchant qu'une aire ganglionnaire ou un seul organe, quelle que soit sa localisation.

Son stade II est une forme atteignant 2 ou plus aires ganglionnaires proches l'une de l'autre, du même côté (supérieur ou inférieur) du diaphragme.

Son stade III représente l'envahissement de 2 ou plus de 2 aires ganglionnaires, mais de part et d'autre du diaphragme -

Les survies sont très différentes d'un stade à l'autre :

En effet, dans le stade I, 88 % des malades survivent à 5 ans (31/35) et 79 % survivent à 10 ans (15-19) -

Dans le stade II, 72 % survivent à 5 ans (23/32) mais seulement 25 % (4/19) à 10 ans. Enfin, dans les stades III, 4 malades sur 46 (9 %) survivent à 5 ans, et aucun (0/16) n'atteint les 10 ans -

Ainsi se dégage de façon formelle, l'opposition entre maladie localisée d'emblée, radio curable, et maladie généralisée, non radio curable, et pour laquelle, le problème thérapeutique ne semblait pas résolu.

. Mais même si la classification topographique apparaît déjà comme l'élément pronostique essentiel, d'autres facteurs pronostiques sont aussi mis en évidence.

- b) Les autres facteurs pronostiques :

- L'Age : puisque VERA PETERS note que les stades I jusqu'à la soixantaine et les stades II jusqu'à la cinquantaine partagent un meilleur pronostic que l'ensemble des malades inclus dans la série.

- Le sexe : est lui aussi un élément et l'Auteur Canadien confirme l'impression déjà notée par EPSTEIN (55), mais non retrouvée par GILBERT (68)

En effet, dans sa statistique 47 % des hommes sur 75 cas survivent à 5 ans, contre, sur 38 cas, 61 % des femmes.

Néanmoins l'Auteur remarque déjà que les présentations des formes féminines sont souvent moins étendues que dans l'autre sexe -

- L'Histologie : VERA PETERS a cherché à établir une corrélation entre le pronostic (exprimé par les taux de survie à 5 ans) et la présentation histologique. En effet, GILBERT lui-même avait déjà noté le polymorphisme anatomo-pathologique de la Maladie de HODGKIN et il avait déjà isolé la forme cervico-médiastinale de la femme avec sclérose ganglionnaire à l'histologie, de bon pronostic selon lui.

Néanmoins, la première tentative de classification histologique fut celle de JACKSON et PARKER (87). Ce fut celle-ci qu'utilisa PETERS en la modifiant légèrement -

Par rapport à cette classification VERA PETERS n'apportait que des modifications mineures puisqu'elle conservait le "paragranulome" (early stage), le granulome (classical stage), mais qu'elle incluait dans le sarcome (late stage) les formes les plus évoluées de granulome. Enfin, elle maintenait un groupe de lymphogranulomatoses histologiquement inclassables, mais certaines.

L'Auteur remarque que quelles que soient les présentations cliniques des malades (I, II ou III) on retrouve à l'intérieur de chacune d'entre elles les différents grades histologiques.

Mais il existe bien une relative corrélation entre le stade clinique et le grade histologique. En effet, la moitié des paragranulomes sont des stades I, 44 % des sarcomes sont des stades III. En revanche, la répartition

des granulomes est moins tranchée (13 sont des stades I, 19 des stades II, 17 des stades III) -

. Il existe aussi une corrélation entre présentations histologiques et survie. En effet, 75 % des paraganulomes survivent à 5 ans, 57 % des granulomes (27/49) et 46 % des sarcomes (11/24). Notamment, aucun des stades III sarcomes n'a survécu.

. Enfin, sur les 9 malades ayant survécu 15 ans, 6 étaient des paraganulomes.

. Enfin, après le sexe, l'âge et l'histologie, VERA PETERS note que la présence ou l'absence de signes généraux au moment du diagnostic constituent un facteur pronostique.

. Ce sont essentiellement l'amaigrissement, la fièvre en règle ondulante, l'asthénie et le prurit (leur présence sera ultérieurement caractérisée par le signe B, l'absence étant classée A) -

Il existe pour VERA PETERS une corrélation nette entre la présentation clinique et la présence ou non de signes généraux.

En effet, parmi les 40 malades n'ayant pas de signes généraux, 28 sont des stades I. A l'inverse, 3 seulement des 46 stades III n'ont pas de signes généraux.

De même elle remarque que les 2 stades I décédés avant 5 ans présentaient tous les deux des signes généraux.

Enfin, avant d'abandonner cette étude, on peut remarquer que VERA PETERS avait déjà étudié l'influence de son irradiation "prophylactique" puisque 40 malades n'en avaient pas bénéficié ; l'étude est, bien entendu, rétrospective.

Elle note que pour les stades I il n'y a aucune différence (92 % et 93 % de survie à 5 ans suivant qu'il y a eu ou non irradiation).

Le gain est léger pour les stades II (on passe à 18/24 malades, soit 75 %, contre 5/8, 62 % avant).

Enfin, pour les stades III aucun des 20 malades n'ayant pas eu d'irradiation prophylactique n'a survécu contre 17 % (4/24) des malades en ayant bénéficié.

. 8 ans plus tard VERA PETERS publie un nouvel état de sa statistique (150) -

Elle confirme les principaux résultats et conclusions faites en 1950.

. Les présentations se retrouvent dans des proportions identiques.

. Le traitement est peu différent (2500 à 3000 R) en deux semaines sur les aires envahies, 1000 R sur les aires adjacentes à titre prophylactique.

. Les résultats ne sont pas très différents.

33 % de décès la première année (97/291 malades)

47 % de survie à 5 ans (125/221), stabilisation vers 25 % à 10 ans, tous cas confondus.

. Les stades I survivent à 71 % à 5 ans (43 malades / 60) 58 % à 10 ans (25/43) et à l'inverse, les résultats restent désastreux pour les stades III (13 malades / 91) soit 15 % survivent à 5 ans, 2 % à 10 ans (1 malade / 56) aucun à 15 ans.

. En regroupant les stades I et II A (les stades II sans signes généraux d'évolutivité), la survie à 5 ans est de 64 % (54/85) alors que les II B et III ont ensemble une survie à 5 ans de 31 % (42/136) et seulement 6 % à 10 ans (5/81).

Il se dégage ainsi l'importance pronostique des signes généraux dans les formes de présentations intermédiaires.

La présence de signes généraux dans ces stades II les font généralement échapper à la radiothérapie, comme s'il s'agissait dans la plupart des cas de formes diffuses.

. L'Auteur confirme, par ailleurs, l'influence pronostique de l'âge (le pronostic est le meilleur au cours de la 3ème décade) et chez la femme.

. Enfin, l'irradiation prophylactique semble se montrer bénéfique, même aux faibles doses utilisées alors. 68 % des malades en ayant bénéficié (63/93) survivent à 5 ans, contre 46 % (19/41) dans l'autre groupe.

V - LES RESULTATS D'EASSON ET RUSSEL -

EASSON ET RUSSEL (54) publient en 1963 les résultats d'une série de 822 cas de Maladie de HODGKIN, confirmés histologiquement. Il s'agit de la plus longue série publiée à l'époque.

Le diagnostic avait été fait entre 1934 et 1956 et tous les malades avaient un recul d'observation d'au moins 5 ans.

Le traitement consistait en une radiothérapie conventionnelle sous 250 KV.

Chaque champ recevait entre 2 500 et 2 750 R en 3 semaines et les Auteurs ne traitaient que les aires envahies

Les résultats sont exprimés en pourcentage avec une correction due à la mortalité générale par tranche d'âge considérée. Les facteurs correctifs sont d'ailleurs minimes, inférieurs à 5 % à 15 ans compte-tenu du jeune âge de la plupart des malades au moment du diagnostic.

. Les Auteurs séparent les formes généralisées des formes localisées. Ils définissent ces dernières comme étant celles que l'on peut irradier par un champ unique.

(une aisselle, un ganglion sus-claviculaire et l'aiselle homo-latérale, le médiastin et la fossette sus-claviculaire, soit une aire ou deux aires adjacentes).

Les formes généralisées sont celles qui ne rentrent pas dans ce cadre, avec une atteinte de deux aires non-adjacentes.

213 des malades présentent une forme généralisée (545) contre 1/3 une forme localisée (277 malades).

Les résultats globaux sont les suivants :

. les formes localisées survivent à

56,8 % à 5 ans

45 % à 10 ans sur 137 malades

39,7 % à 15 ans sur 64 malades

Les Auteurs notent que la courbe de survie de ces malades rejoint la courbe de mortalité générale d'une population identique entre la 10ème et la 15ème année -

On peut en conclure que 40 % des malades guérissent. Par contre, dans les formes généralisées :

17,8 % des malades seulement survivent à 5 ans

11,6 % à 15 ans

. EASSON et RUSSEL notent eux aussi le meilleur pronostic global des cas féminins.

Par exemple, pour les 64 malades ayant survécu 15 ans, on enregistre 40 hommes (soit 32,1 % des cas initiaux) pour 24 femmes (soit 52 % des cas initiaux).

VI - LES RESULTATS DE L'ECOLE LYONNAISE -

. Une 3ème statistique, publiée par l'Ecole Lyonnaise (PAPILLON et CROIZAT) (147) obtient des résultats voisins.

Sur 231 cas suivis au moins 5 ans :

à 5 ans, 89 malades ont survécu (39 %) et à 10 ans 20 malades sur 113 survivent (18 %). Sur ces 20 malades 12 n'ont pas récidivé (soit 10 %) -

Ici encore, la classification en stades anatomiques a une bonne valeur pronostique puisque les formes I et II A ont une survie moyenne de 102 mois pour une durée de première rémission moyenne de 73 mois.

Les Stades III, qui sont les plus nombreux dans la statistique (140 cas sur 231) ont, à l'inverse, une survie moyenne de 27 mois pour une durée de première rémission moyenne de 8 mois. Une fois de plus, la radiothérapie telle qu'elle était conçue est une thérapeutique inadéquate pour ces formes.

Enfin, les formes II B ont un pronostic intermédiaire. Ces Auteurs retrouvent les autres critères pronostiques et notamment, le sexe, les signes généraux et certaines localisations (notamment inguinales et hilaires). Toutefois,

pour ces localisations, il faut sans doute rester prudent, car la plupart des malades n'avaient pas bénéficié de la lymphographie.

D'une façon plus générale, on peut dire qu'à cette époque, les bilans pré-thérapeutiques étaient limités. Dans ces conditions, certaines localisations, notamment sous-diaphragmatiques, méconnues, n'étaient pas irradiées. Le mauvais pronostic attaché à certaines présentations peut donc, au moins en partie, refléter la plus grande fréquence de telles atteintes méconnues dans ces présentations (inguinales notamment). Le corollaire est, en effet, un traitement incomplet et des taux de "récidives" élevés.

VII - NOS RESULTATS

Le plan de traitement qu'ont utilisé EASSON et RUSSEL et l'Ecole Lyonnaise est très voisin de ce qui fut pratiqué à SAINT-ETIENNE entre 1955 et 1968 environ.

- . Irradiation des aires envahies à doses de 3 000 R environ, par irradiation conventionnelle sous 200 KV.

8 Malades ont eu avant le début de l'irradiation une cure de CARYOLYSINE (MOUTARDE A L'AZOTE) de 20 à 30 mg en 4 à 6 jours, 15 à 30 jours avant le début de l'irradiation, comme on le faisait volontiers à l'époque, dans les formes avec signes cliniques d'évolutivité.

Avant de passer aux résultats nous allons rapidement voir les caractéristiques de cette série.

Elle comporte 29 malades dont 9 ont eu une lymphographie.

On trouve 17 hommes pour 12 femmes, soit 59 % d'hommes (contre 66 % pour VERA PETERS).
et 2 hommes pour 1 femme pour EASSON (54).

- . La répartition en stades est la suivante selon la classification d'ANN ARBOUR

On note 6 stades I, 8 stades II, 11 stades III
et 4 stades IV

soit 6 stades I, 8 stades II, 15 stades III dans la classification initiale de VERA PETERS, ce qui ne diffère pas significativement de ses chiffres.

- . Selon les âges

On note 21 malades ayant moins de 40 ans (8 au-dessus) soit 72 % de malades jeunes contre 63/113 malades dans la série de VERA PETERS (55 %) (ce qui est comparable).

- . Sur l'ensemble des malades de notre série, les chiffres sont superposables, tant pour les âges (55 hommes, soit 69 %), les sexes (48 hommes / 81 = 59 %), les stades et les signes d'évolutivité

- Les Résultats :

- . La survie à 5 ans est de 58 % contre 51 % pour VERA PETERS, sur 26 malades, et à 10 ans, de 43 % contre 35 % pour VERA PETERS sur 21 malades -

La médiane de survie est, elle, à 102 mois (84 mois pour VERA PETERS) -

Ces résultats sont comparables à ceux publiés tant par VERA PETERS (150) qu'EASSON (54) -

En revanche, nous ne retrouvons pas le plateau signalé par ces Auteurs puisqu'à 15 ans, seul 1 malade sur 17 est encore vivant (7 %) -

- . En ce qui concerne les survies selon les stades, on retrouve un avantage en faveur des formes localisées (9 malades sur 13 survivent à 5 ans) (69 %) (88 % pour VERA PETERS), contre 7 survies sur 13 pour les formes généralisées (formes III et IV) de la classification d'ANN ARBOUR (soit 54 %) -

Mais cette différence n'est pas statistiquement significative ; on retrouve encore un avantage pour les formes localisées à 10 ans (6 survies sur 11, soit 55 %) contre 4 survies sur 10, soit 40 % pour les formes généralisées ce qui semble un peu supérieur aux chiffres enregistrés par VERA PETERS pour ces formes généralisées. Là encore, la différence est sans valeur statistique.

AGES ----	STADES I		STADES II		STADES III et IV	
	nombre de malades vivants à 5 ans		nombre de malades vivants à 5 ans		nombre de malades vivants à 5 ans	
0 - 15 ans	0	0		0	4	4
15 à 30 ans	6	5	1	1	5	1
30 à 40 ans	0	0	4	2	2	0
40 à 50 ans					1	1
50 à 60 ans			1	0	2	1
60 ans	1	1			1	0

On note l'excellent pronostic des stades I, le bon pronostic des stades II chez les sujets jeunes ; alors que, paradoxalement, un nombre non négligeable de stades III et IV ont survécu au-delà de 5 ans, mais avec pour certains de la chimiothérapie, ce qui explique la différence notée avec les résultats de VERA PETERS.

On peut donc partager les conclusions de VERA PETERS sur l'influence de l'âge -

. Selon les grades histologiques (PARIS RYE)

- . En utilisant la classification de PARIS RYE, et en regroupant les grades 1 et 2 contre les grades 3 et 4, on note que les 2 échantillons ne diffèrent pas de façon significative, ni pour l'âge, ni pour les présentations topographiques, ni pour la présence ou non de signes d'évolutivité cliniques, ni enfin, pour la répartition des sexes.
- . Pour ce qui est des survies, il existe un avantage pour la survie à 5 ans, en faveur des bonnes formes histologiques mais il n'est pas statistiquement significatif (4 survivants sur 6 parmi les grades 1 et 2, 4/10 parmi les grades 3 et 4). Il n'y a d'ailleurs de différence à aucun moment dans le temps bien qu'il existe toujours un avantage pour les bonnes formes histologiques.

. Selon le sexe -

Si l'on étudie globalement tous cas confondus (dans la série 1) la survie du groupe des malades masculins contre celle du groupe féminin, on remarque que, tant pour les rechutes que pour les survies, il n'y a, à aucun moment, de différence statistiquement significative, bien que pour les survies, on note un léger avantage en faveur des hommes. Les moyennes de survie sont à 73 mois pour les hommes, 74 pour les femmes. La médiane étant atteinte à 72 mois pour les femmes, 102 pour les hommes.

. Analyse des rechutes -

- . L'énorme majorité des malades a rechuté (puisque seuls 4 malades n'ont pas rechuté). Leur analyse ne dégage aucune caractéristique commune, puisqu'il s'agit de 2 stades I et de 2 stades IV.

- 2 sont âgés de moins de 40 ans, 2 avaient plus.
- Les grades histologiques étaient 1, 2, 3 ; le dernier étant une forme médiastinale non classée.

Enfin, 3 étaient A - 1 B -

. Parmi les malades qui ont rechuté

La majeure partie des malades ont rechuté précocément (0 à 12 mois) après le diagnostic, 17 malades sur les 23 rechutes, dont 2 stades I, 7 stades II, 8 stades III et IV.

4 des 9 stades I et II ont survécu 5 ans après leur rechute ainsi que 3 des 8 stades III et IV. A l'inverse, parmi les 6 malades ayant rechuté plus tardivement (entre 17 et 120 mois après le diagnostic), seul un est décédé, alors que 3 d'entre eux étaient des stades III (dont le malade décédé). L'impression est donc que les rechutes tardives sont de meilleur pronostic dans ces formes traitées par radiothérapie limitée. Ces chiffres ne sont toutefois pas statistiquement significatifs.

C H A P I T R E I I

L E S T R A I T E M E N T S P A R

R A D I O T H E R A P I E E L A R G I E

I - LES PROGRES TECHNIQUES

Dans les années suivantes de nombreux progrès vont se faire jour.

- 1) L'augmentation des doses sur les zones cliniquement envahies.

En mesurant le taux des récidives locales en fonction des doses reçues à la suite de JELLIFFE (89), KAPLAN a montré que pour une dose de 1 000 R, on notait 60 % de récidives locales environ, et que ce risque diminuait à 5 % lorsqu'on administrait 3 500 à 4 000 r/T et à moins de 2 % pour une dose tumeur de 4 400 r/T (98) (102).

On a montré par calcul de courbes de régression sur graphiques (SCOTT) (171) (SEYDEL) (175) que les doses optima permettant de contrôler localement presque 100 % des cas étaient de 2 500 r délivrés en 10 jours, 3 000 r en 30 jours ou 4 000 r en 40 jours en utilisant les rayonnements à hautes énergies.

- 2) L'avènement des rayonnements de hautes énergies, Cobalt 60 d'abord, puis accélérateurs linéaires de très hautes énergies à partir de la fin des années 50 a permis d'employer ces fortes doses beaucoup plus commodément.

- 3) L'irradiation prophylactique des aires adjacentes : On se souvient que les premiers excellents résultats publiés par VERA PETERS (150) (151) concernaient des malades traités par radiothérapie sur les aires cliniquement envahies, complétée par de petites doses sur les aires adjacentes.

. En 1962 KAPLAN publie une courte série comprenant 25 malades non randomisés (96) où il compare un groupe traité par faibles doses de radiations, dans un but palliatif, et un autre, traité par fortes doses (3 500 à 4 000 r sur les aires envahies et les zones adjacentes).

Sur ces malades qui présentaient uniquement des formes localisées, il constate que les malades traités de façon palliative ont tous rechuté et sont tous décédés ; parmi ceux qui ont reçu un traitement radical, seuls 2 sur 16 sont morts de leur affection, un 3ème ayant rechuté.

. En 1966, VERA PETERS a publié une série rétrospective, toujours de formes uniquement localisées. Les malades avaient été regroupés en 4 groupes. Les deux premiers avaient été traités par fortes doses (3 500 R) sur les aires envahies, avec ou sans irradiation sur les aires adjacentes (2 000 r) les 2 autres groupes ont reçu moins de 2 500 r sur les aires envahies, avec, ou sans irradiation des aires adjacentes (à faibles doses) (151).

On note qu'il existe une différence significative pour les groupes ayant été irradiés à faible dose, en faveur du sous groupe ayant reçu un traitement "prophylactique" que ce soit pour les stades I, II A ou II B, et III (de la classification de VERA PETERS)

De même, les groupes traités par de fortes doses ont bénéficié de l'irradiation "prophylactique" des aires adjacentes, mais pour les stades II B et III uniquement.

. KAPLAN commença en 1962 une étude randomisée (97) entre irradiation des aires envahies seules, et irradiation des aires envahies et des aires contiguës. Cet essai ne concernait que des formes localisées (stades I et II).

Les résultats publiés en 1970 (102) montrent un avantage hautement significatif (pour les premières rémissions seulement) dans les stades I A et II A de la classification de RYE, ainsi que pour les stades I B et II B (à la fois pour les premières rémissions et les survies) (104).

. On est ainsi arrivé à des plans de traitements radiothérapiques englobant toutes les aires ganglionnaires, d'un côté du diaphragme. Le protocole proposé par KAPLAN a été adopté par beaucoup d'Auteurs, alors que d'autres sont restés fidèles à la technique des petits champs (PAPILLON 148).

II - LES IRRADIATIONS LYMPHOIDES ETENDUES -

- 1) Le mantelet (PAGE 143) (KAPLAN 103)

Il s'agit de la technique proposée par l'équipe de STANFORD pour l'irradiation des aires ganglionnaires sus-diaphragmatiques.

Il s'agit d'une irradiation par un seul grand champ englobant les aires cervicales, sus-claviculaires, axillaires bilatérales, ainsi que le médiastin, jusqu'à la hauteur de D 11 - D 12.

KAPLAN utilise un accélérateur linéaire de 4 à 8 MeV mais ces techniques sont assez facilement modifiables, pour l'emploi d'une source de Cobalt 60 (télécuriéthérapie).

Le principe en est le suivant :

Après le choix d'un repère fixe (en général, la fourchette sus-sternale), des clichés de centrage sont pris avec un appareil radiologique ayant les mêmes caractéristiques géométriques que la source radio-active.

A partir des clichés obtenus on localise les zones à irradier, et on taille des blocs de plomb que l'on interposera entre la source et le sujet en bordure des champs. Une nouvelle vérification est faite avant le début du traitement et on procède ensuite de la même façon pour le champ postérieur.

. Cette méthode permet aussi l'irradiation d'autres organes. Par exemple, le poumon que l'on peut occulter une fois la dose souhaitée atteinte, soit que l'on peut irradier avec le même nombre de séances que l'ensemble des aires ganglionnaires, à condition de diminuer la dose délivrée à chaque séance en plaçant des blocs calculés pour atténuer la transmission du rayonnement dans les proportions désirées.

KAPLAN qui utilise des blocs de plomb de plus faible épaisseur recommande cette seconde méthode dont l'avantage est de délivrer des doses plus faibles à chaque séance et de limiter ainsi le risque de pneumopathie radiothérapique aiguë.

En principe, le mantelet stricto-sensu ne comprend pas l'anneau de WALDEYER que KAPLAN n'irradie qu'en cas d'atteinte cervicale haute par deux champs latéraux opposés (4 400 R) (129).

- 2) Le champ en Y renversé (PAGE 144) (KAPLAN 103)

Le principe en est le même : irradiation en un seul champ des aires ganglionnaires para-aortiques du hile splénique, des deux aires inguino-iliaques ; la forme générale du champ est celle d'un Y renversé.

Le principe en est le même que pour le mantelet bien qu'il puisse arriver que l'on se contente d'irradier seulement l'aire para-aortique (barre lombaire), le problème est d'éviter l'irradiation des gonades, ce qui pose moins de problème chez l'homme que chez la femme.

- 3) Les problèmes techniques

La technique étant uniforme, la dosimétrie a été calculée une fois pour toutes pour la taille du champ et les caractéristiques de la source à l'aide de fantômes. en fonction de la taille du patient ; des tables donnent les corrélations à apporter, et on peut éviter de refaire la dosimétrie pour chaque nouveau malade.

Certains problèmes nécessitent une attention soutenue :

- l'irradiation axillaire, ou la dosimétrie, doit être soigneusement calculée, car il s'agit d'une aire aux formes tourmentées, située à distance de la source. Moyennant cette précaution, on évite facilement le sous-dosage.
- le médiastin pour lequel il faut souvent après 1 500 ou 2 000 rads réduire la taille des champs si l'on veut ultérieurement éviter la constitution d'un poumon post-radiothérapique.

- a) La jonction des grands champs :

En effet, les 2 champs sus et sous-diaphragmatiques ne peuvent être pratiqués en même temps pour des problèmes de tolérance hématologique. On est donc obligé de calculer précisément la dosimétrie à la jonction des 2 champs soit,

en règle en avant de la 12° dorsale.

En effet, un sous-dosage risquerait de laisser un territoire sous-traité encore qu'il soit théoriquement pauvre en formations lymphoïdes. A l'inverse, un chevauchement risque d'entraîner un sur-dosage avec un risque de séquelle, et notamment, de myélite post-radiothérapique.

- b) L'irradiation des gonades :

Chez l'homme où les testicules ne sont pas inclus dans les champs, on résout usuellement le problème en posant un cache plombé devant les bourses.

Toutefois on ne peut éviter par cette méthode le rayonnement diffusé qui peut monter jusqu'à 300, voire 500 rads sur les gonades. Le risque de stérilité est donc réel.

Chez la femme, le problème est aggravé par le fait que les gonades sont plus près des aires lymphoïdes. On a proposé (115) de faire une oophoropexie afin de limiter la dose reçue par les ovaires, mais là encore, on ne peut éviter le rayonnement diffusé et le risque de stérilité, même par cette méthode, n'est pas nul.

Toutefois, les Auteurs rapportent que 60 % des femmes ont conservé leurs règles et que 9 sur 97 ont pu être enceintes avec un seul avortement, et 8 enfants normaux, et il recommande d'attendre 2 ans avant d'entreprendre une grossesse, car 80 % des rechutes surviennent avant ce délai (178).

- Les doses que KAPLAN recommande (103) sont de 4 400 rads en 40 jours en toutes zones (y compris le médiastin). L'avantage essentiel de cette technique en un champ est l'absence de chevauchement des champs, et donc, la forte diminution du risque de sur ou de sous-dosage à la jonction des champs.

A l'inverse, la dosimétrie peut parfois être difficile à calculer, notamment lorsque comme, pour le mantelet, le champ de très grande taille est de forme tourmentée, et à fortiori, si l'on utilise une source de plus faible énergie comme le COBALT 60 -

- 4) Les petits champs multiples (148)

Aussi, malgré les problèmes de jonction de champs multiples, certains (148) sont restés fidèles aux techniques par petits champs multiples par technique isocentrique.

- Ces Auteurs utilisent, pour l'irradiation sus-diaphragmatique 6 champs (4 antérieurs et 2 postérieurs).

L'un est cervical antérieur, 2 sont axillaires antérieurs, 2 axillaires postérieurs, le dernier médiastino-hilaire, comportant le point de centrage, et sans irradiation pulmonaire.

- . Pour le champ sous-diaphragmatique ces auteurs utilisent 5 champs.

1 champ épigastrique, 2 champs iliaques antérieurs et 2 champs iliaques postérieurs ; le centrage se faisant sur l'ombilic.
- . Pour le champ sus-diaphragmatique les doses utilisées sont de 4 000 rads en 4 semaines sur les territoires envahis, et 3 500 seulement sur les zones adjacentes, avec éventuellement, une surimpression de 500 ou 1 000 rads en cas de nécessité.
- . Pour le champ sous-diaphragmatique les auteurs recommandent 3 000 rads en 5 semaines, mais les malades ont eu une endocuriethérapie lymphatique.

III - LES COMPLICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE (103)

Il faut distinguer les manifestations aiguës per-radiothérapiques des manifestations post-radiothérapiques.

- 1) Les complications précoces :

- Les manifestations per-radiothérapiques :

Il ne s'agit, en règle générale, pas de complications, mais d'effets secondaires dûs au traitement physiothérapique lui-même. La diminution des doses délivrées par séance, voire un arrêt du traitement quelques jours en amène, généralement, la cédation en association avec un traitement symptomatique.

Ce sont essentiellement les manifestations digestives et la toxicité hématologique.

- a) Les intolérances digestives :

Nausées, vomissement, diarrhée, anorexie et amaigrissement sont les principales manifestations digestives. Néanmoins, le traitement symptomatique est le plus souvent efficace, obligeant rarement à

espacer les séances.

Toutefois, un amaigrissement supérieur à 10 % du poids corporel est inhabituel.

Ces troubles sont surtout rencontrés lors des irradiations sous-diaphragmatiques.

On rencontre rarement des hémorragies digestives qui peuvent conduire à l'interruption définitive du traitement.

L'irradiation du mantelet peut se compliquer de sécheresse de la bouche (en cas d'irradiation parotidienne surtout) ou d'oesophagite, qui obligent bien rarement à interrompre le traitement.

- b) La toxicité hématologique :

Il existe assez régulièrement, notamment depuis que l'on utilise de fortes doses sur de forts volumes, des pancytopénies sanguines.

Toutefois, l'expérience a montré en pratiquant des numérations rapprochées que même la succession d'un mantelet et d'un champ en Y renversé était possible, sans cytopénie excessive ; les globules blancs diminuent en moyenne au quart de leur valeur initiale, les plaquettes au tiers, l'hémoglobine au 3/4 de la valeur initiale, sans que cela ne se traduise par des complications infectieuses ou hémorragiques graves (79) (186).

La récupération est obtenue en règle 4 à 8 mois après l'arrêt du traitement (103).

En cas de splénectomie antérieure, la dépression médullaire est moindre (168).

- Quoiqu'il en soit, on assiste parfois en cours de traitement à une baisse importante tant des plaquettes, que des globules blancs, et que de l'hémoglobine.

Il est donc nécessaire de faire des hémogrammes répétés à ces malades, quitte à diminuer, voire interrompre les séances quotidiennes en cas de thrombopénies ou de leucopénies menaçantes.

- C'est généralement en fin de traitement que les chiffres les plus bas sont atteints. KAPLAN (103) cite les chiffres moyens de 2 200 Blancs, 100 000 Plaquettes, et 11.5 Grs d'hémoglobine.

La conclusion majeure que l'on peut retirer de ces résultats est qu'il est possible, moyennant des précautions assez simples, de mener à bien, pour quasiment tous les malades et dans des délais suffisants, une irradiation ganglionnaire ou une irradiation lymphoïde totale.

Enfin, pour ce qui est du temps de repos entre l'irradiation des territoires ganglionnaires sus et sous-diaphragmatiques, la plupart des Auteurs recommandent un repos thérapeutique d'un mois environ (PAPILLON) (148)

- 2) Les complications tardives :

- a) Le poumon post-radiothérapique est fréquent après

irradiation, type mantelet (incluant donc les poumons) (20 % des cas pour CARMEL) (29) ; le plus souvent, tout se limite à l'élargissement modéré de la silhouette médiastinale 2 à 4 mois après la fin du traitement.

Le médiastin présente un aspect mal limité avec parfois quelques trainées juxta-hilaires, para-médiastinales, situées dans les limites du champ employé (KAPLAN) (103).

Les anomalies sont volontiers asymptomatiques, plus rarement, on note une dyspnée modérée et de la toux qui disparaissent spontanément en quelques mois.

L'erreur serait d'attribuer ces modifications à une récurrence, et de recommencer une radiothérapie.

Plus rarement, et notamment s'il existait initialement de grosses masses médiastinales ayant nécessité un gros empiètement sur le poumon lors du dessin du champ à irradier, on peut voir apparaître des images d'allure fibreuse d'un lobe, voire d'un champ pulmonaire. L'évolution se fait alors souvent vers la constitution d'une fibrose irréversible, avec constitution d'une insuffisance respiratoire restrictive parfois aggravée par la survenue d'une atelectasie, et qui peut conduire à la mort lors d'un épisode de surinfection sans que la maladie elle-même n'ait récidivé. Le traitement corticoïde n'empêche pas toujours cette évolution. CARMEL (29) a ainsi observé 8 décès sur 377 malades (2 %).

. Ce risque est réduit par l'utilisation de petits champs (PAPILLON) (148).

- b) Les péricardites :

Elles surviennent en règle avant la fin de la 1ère année suivant le traitement, mais la plupart régressent spontanément ou après traitement médical simple.

Certains ont pu évoluer vers la chronicité obligeant parfois à la péricardectomie.

Toutefois, la fréquence de telles manifestations est modeste (5 % sur 592 malades dont la moitié furent des constatations purement radiologiques).

Tous ces malades avaient reçu 4 000 rads et plus, sur le médiastin (KAPLAN) (103).

En revanche, le risque augmente nettement avec la reprise de l'irradiation, KAPLAN le chiffre à 20 % (103).

- c) Les complications neurologiques :

Si l'on exclut les zones où la radiothérapie n'est pas la seule responsable, on peut noter assez souvent la survenue transitoire d'un signe de Lhermitte de pathogénie obscure.

Une bonne dosimétrie doit éviter la surve-

nue d'une myélite radiothérapique (0,15 % des cas de STANFORD) ; mais on aura soin d'éliminer une récurrence avant d'admettre un tel diagnostic. Enfin, CARMEL a observé 3 Syndromes de GUILLAIN-BARRE sur 377 cas (29).

- d) Les reins :

En principe, seule la partie inférieure du rein gauche est susceptible d'être irradiée, spécialement, en cas de grosses adénopathies para-aortiques. KAPLAN recommande dans ces cas (103) d'irradier en deux temps, en instituant un repos de quelques jours après 1 500 rads. On assiste généralement à une diminution de la taille des adénopathies, ce qui permet de reprendre l'irradiation en diminuant les champs, et donc d'éviter d'irradier les reins à des doses léthales (la limite admise étant de 2 300 rads (LUXTON) (125)).

- e) on a vu les précautions concernant les gonades -

- f) La peau et les tissus sous-cutanés :

On aborde là le problème des rayonnements de hautes énergies.

En effet, à partir de la fin des années 50, on a pu communément disposer d'appareils plus énergétiques que les appareils conventionnels sous 200 ou 400 KV.

La télécobalthérapie utilisant le rayonnement Gamma puis les photons X des accélérateurs ont sensiblement modifié le problème.

Le rendement en profondeur a nettement augmenté permettant de diminuer la dose cutanée délivrée au niveau du ou des volumes cibles.

Notamment les premiers millimètres (2 à 3 millimètres pour le Cobalt) ou les premiers centimètres (3 à 5 centimètres pour les accélérateurs) sont sous-dosés, ce qui a fait disparaître les réactions cutanées.

On peut admettre qu'avec ces techniques, on ne devrait plus voir de scléroses rétractiles cutanées et sous cutanées.

. Pour finir, les seuls problèmes cutanés que l'on peut rencontrer sont ceux que l'on peut, rarement, voir chez les grands obèses, où le tissu gras sous cutané peut parfois nécroser, et dans les régions où les follicules pileux sont à proximité immédiate des zones à irradier. C'est notamment le cas du cou et des zones sous-occipitales.

- g) Les os :

Les fractures post-radiothérapiques sont devenues des raretés.

Il faut rappeler aussi chez l'enfant le risque de stérilisation des cartilages de croissance. Ceci entraîne notamment que l'irradiation doit être symétrique (en face des vertèbres notamment) sous peine de voir se constituer

ultérieurement une scoliose. (KAPLAN) (103) ou des raccourcissements.

- h) Enfin l'irradiation du cou peut entraîner une hypothyroïdie clinique, estimée à 13 % (GLATSTEIN) (70)

Mais 40 % des malades avaient une élévation de la T S H sans autre signe de dysfonctionnement clinique ou biologique d'hypothyroïdie, ce qui laisse planer un doute sur l'innocuité totale de l'irradiation pour la glande thyroïde. Il est intéressant de noter que plusieurs de ces malades avaient fait une péricardite après leur mantelet, et qu'inversement, 16 des 19 malades ayant présenté une péricardite avaient un taux élevé de T S H -

IV - NOS RESULTATS

28 Malades sont entrés dans la série traitée par radiothérapie élargie.

Ces malades ont pour la plupart vu débiter leur affection entre les années 1968 et 1973.

Par rapport à la série précédente on note que les malades ont été mieux explorés (24 lymphographies sur 28). En revanche, il n'y a qu'une laparotomie pré-thérapeutique et encore fut-elle faite après l'achèvement de l'irradiation élargie sus-diaphragmatique. Elle était positive.

. Il convient de préciser le concept d'irradiation élargie puisque celui-ci a nettement évolué depuis.

On a délivré dans les stades localisés une irradiation élargie sus ou sous diaphragmatique seule. Dans les stades III, la thérapeutique était une irradiation lymphoïde totale (sans l'anneau de WALDEYER, mais aussi sans l'irradiation de l'aire splénique).

Seuls 4 malades ont eu une polychimiothérapie, 3 fois première (en règle 6 cures du Protocole MOPP) complétée par une irradiation qui a toujours été, soit sus, soit sous diaphragmatique. Il s'agissait de 4 stades III. 2 étaient B, le troisième non précisé, avec un grade histologique 4 ; le dernier malade était la malade laparotomisée qui, après une irradiation sus-diaphragmatique, a reçu une polychimiothérapie au vu des constatations per-opératoires.

On voit donc que, si ces malades ont bien reçu une irradiation élargie, ils n'ont pas reçu pour la plupart de traitement "complémentaire" ou "prophylactique" tel que la plupart des Auteurs le conçoivent actuellement.

Cette série comportait 11 formes localisées, dont 2 stades I, 17 formes généralisées (16 stades III, un stade IV).

La survie globale est de 33 % à 5 ans avec une médiane à 42 mois -

Quant à la durée de l'évolution sans rechute, elle est mauvaise elle aussi. La médiane est à 18 mois, et seuls 2 malades n'ont pas rechuté à 5 ans.

. Ces résultats en eux-mêmes sont médiocres ; plusieurs raisons peuvent être avancées.

. L'échantillonnage ne paraît pas en cause. Notamment ce groupe ne diffère pas significativement du premier groupe de nos malades (traitement par radiothérapie localisée), ni pour le sexe, ni pour les stades topographiques, ni pour les âges (si on regroupe les malades en-dessus et en-dessous de 40 ans). On note quand-même que la première série comportait un nombre un peu grand d'enfants de moins de 15 ans, dont le pronostic fut très bon. Il n'y a, dans la présente série, qu'un seul enfant, contre 5, dans la première.

Enfin, la répartition des grades histologiques ne diffère pas significativement entre les deux premières séries. Dans la deuxième série, il y avait 13 "bons grades" et 13 "mauvais". 2 Grades n'étaient pas précisé.

Enfin, on note qu'il n'y avait pas de corrélation entre ces différents éléments, sauf une, entre bons grades histologiques et Formes A ; les "mauvais" grades histologiques étant plutôt B.

. Une autre raison pourrait tenir aux doses distribuées.

En effet, 8 malades sur les 28 ont eu des doses inférieures à 3 500 rads. Pour 4 de ces malades, il s'agissait d'aires envahies, pour 4 autres, il s'agissait d'aires irradiées prophylactiquement.

Parmi les 4 premiers malades, 3 ont récidivé, un localement, un second localement et dans un viscère, le troisième dans un viscère uniquement. Le quatrième est décédé d'une septicémie à streptocoques, alors que l'on suspectait une rechute.

Les 4 malades ayant eu moins de 3 500 r/T sur des régions adjacentes ont tous récidivé ; deux ont récidivé dans ces territoires précisément, mais le premier a développé en même temps une atteinte splénique, et l'autre, une atteinte costale. Les deux autres malades ont fait une récurrence médiastinale (l'un avait reçu 4 500 r/t, l'autre 3 500) ; la première ayant développé une lésion vertébrale concomitante) -

. Un autre élément de réponse est apporté par la longueur de l'irradiation. En effet, 12 malades sur 28 n'ont pas pu achever leur irradiation en moins de 6 semaines, soit 43 % d'entre eux.

Ceci est particulièrement net pour les malades au-delà d'un certain âge (tous les malades après 60 ans ont posé des problèmes), pour les malades en mauvais état général et pour les totalisations des radiothérapies chez les malades ayant reçu une irradiation élargie d'un seul côté du diaphragme. 9 de ces 12 malades présentaient des stades III.

Il y a effectivement de quoi être peut-être un peu sceptique quand on lit notamment dans les publications américaines (KAPLAN) (103) (JOHNSON) (90) que la tolérance des irradiations lymphoïdes totales est excellente.

Tous ces malades ont fait des problèmes de cytopénies, ayant nécessité d'étaler l'irradiation entre 8 semaines et 5 mois ; l'un des malades ayant été arrêté à 2 500 rads.

Mais la raison majeure pour expliquer cet échec est sans doute le caractère "pseudo-élargi" de ces irradiations. Plusieurs équipes (183) et KAPLAN (100, 104) ont noté qu'en n'irradiant pas les aires lombo-aortiques les présentations cervico-sus-claviculaires, même si la lymphographie était négative, on s'exposait à un fort pourcentage de rechutes sous-diaphragmatiques.

C'est ce qui s'est passé dans notre série, où sur les 11 stades II, 4 (36 %) ont fait une rechute sous-diaphragmatique, toujours viscérale (3 fois hépatique, une fois vertébrale et para-aortique). Parmi les autres formes localisées, on note 3 rechutes en territoires irradiés (dont un médiastin), un décès par complication infectieuse, et une rechute viscérale cérébrale vérifiée par biopsie chirurgicale.

Certains paramètres ont été étudiés à l'intérieur de la série. Notamment, on a vérifié s'il existait une meilleure survie ou un intervalle sans rechute plus long dans les formes localisées, dans un sexe déterminé en présence d'un grade histologique 1 ou 2, et enfin, suivant que les malades étaient A ou B.

Aucune liaison n'a pu être mise en évidence.

. Une comparaison a été faite aussi avec la série 1, dans le but d'apprécier l'éventuel apport de la radiothérapie élargie, même conçue de façon inexacte.

- . Un premier résultat paradoxal apparaît. La survie a été meilleure dans la série la plus ancienne à partir de la 7ème année, différence qui ne se retrouve pas pour les rechutes.

En comparant les échantillons on s'aperçoit qu'il y a nettement plus d'enfants, qui presque tous ont guéri, dans la 1ère série (la différence reste néanmoins à la limite de la significativité).

Ce résultat confirme ceux d'AUDUGE (6) qui notait la relativement bonne survie des enfants atteints de Maladie de HODGKIN.

Inversement, on ne note aucun progrès de la série 1 à la série 2, même en ne considérant certains sous-groupes seulement, formes localisées ou généralisées, que ce soit pour la survie ou pour la durée de l'évolution sans rechute.

- . De même, aucune forme histologique, pas plus que les malades A ou B n'ont progressé d'une série sur l'autre.

Les rechutes ont été très nombreuses dans cette série, puisqu'à 5 ans, seuls 2 malades sur 25 (8 %) n'ont pas rechuté. La majorité des rechutes précoces, puisqu'après 2 ans d'évolution, 18 malades sur 28 ont déjà rechuté, soit 64 % -

Ainsi qu'on l'a vu aucun élément ne semble favoriser la rechute que ce soit une forme généralisée ou localisée, un âge supérieur à 40 ans ou non, la présence ou non de signes généraux, ou encore, un bon ou un mauvais grade histologique.

Si l'on exclut les 5 malades n'ayant jamais rechuté 2 malades perdus de vue et 2 malades qui ne sont pas littéralement décédés de leur L G M (une aplasie après la 5ème cure de MOPP et une encéphalite zostérienne en cours d'irradiation) ainsi qu'enfin le seul stade IV, qui ne fut pas irradié, il reste 19 malades ; 9 ont fait une rechute lymphoïde ; 10 une rechute extra-lymphoïde.

La médiane de la durée de première rémission pour les récurrences viscérales est courte (12 mois) ; elle est double pour les rechutes ganglionnaires (24 mois).

De même le pronostic de ces rechutes viscérales est mauvais (15 mois de médiane de survie après la rechute) alors que celui des rechutes ganglionnaires est meilleur (médiane de survie à 56 mois après la rechute). Pour ces derniers, le traitement de rattrapage a comporté 3 fois une reprise radiothérapique, six fois une reprise polychimiothérapique (MOPP la plupart du temps).

CHAPITRE III

LES ASSOCIATIONS RADIO -

CHIMIOThERAPIQUES

CH A P I T R E I I I - L'ERE DES ASSOCIATIONS RADIO- ----- CHIMIOOTHERAPIQUES - -----

- . C'est l'ère qui correspond à notre troisième série de malades.

Assez arbitrairement nous l'avons située au moment du début des polychimiothérapies, faites dans un esprit de traitement "complémentaire".

Le mot "complémentaire" semble plus adéquat que le mot prophylactique, comme VERA PETERS l'a fait remarquer depuis déjà longtemps. (151)

Plusieurs remarques doivent être faites.

- Sur les modalités du traitement complémentaire.
En effet, le traitement complémentaire peut être fait par deux méthodes, soit radiothérapie, soit chimiothérapie.
- Comme nous l'avons déjà vu, les malades de la série 2 ont été traités par radiothérapie élargie, mais le traitement complémentaire a toujours été insuffisant.
Ces malades n'ont, en effet, jamais reçu de barre lombaire en cas de présentations localisées sus-diaphragmatiques, ce qui représente la majorité des cas - de même, ils n'ont pas plus eu de polychimiothérapie complémentaire systématique.
- La Polychimiothérapie.

C'est vers la même époque que nous avons commencé à utiliser la polychimiothérapie - Il s'agissait en l'occurrence du Protocole MOPP (MUSTARD, ONCOVIN, PROCARBAZINE et PREDNISONE), publié en 1970 par De VITA (47).

Là encore, bien qu'un peu arbitrairement, nous avons estimé que les mono ou bichimiothérapies faites antérieurement ne pouvaient pas être considérées comme des traitements radicaux - Il s'agit tout au plus de traitements accessoires ou de traitements palliatifs.

- Accessoires - c'est surtout le cas des cures de MECHLORETA-MINE (MOUTARDE A L'AZOTE) que l'on utilisait volontiers avant de commencer le traitement radiothérapique.
Le but était essentiellement de refroidir les signes généraux pour pouvoir entamer la radiothérapie dans de bonnes conditions.
- Palliatifs - C'est, essentiellement, au traitement des formes diffuses, ou des formes ayant rechuté que nous pensons.

Trois thérapeutiques surtout se partageaient la vedette, Monochimiothérapie d'entretien par la VINBLASTINE mensuelle ou bimensuelle ; Monochimiothérapie d'entretien par la CYCLOPHOSPHAMIDE, à laquelle on a eu, rarement, mais parfois recours.

Bichimiothérapie par l'association VINBLASTINE-PROCARBAZINE.

C'est surtout pour cette association que ces remarques préliminaires valent. On a en effet observé un malade de 27 ans, qui s'était présenté comme un stade II clinique. Il n'a reçu qu'une irradiation sus-diaphragmatique. 2 ans après, il fait une rechute sous-diaphragmatique, avec envahissement hépatique confirmé à la laparotomie. Il a reçu ensuite deux ans de l'association à faibles doses VINBLASTINE-PROCARBAZINE, et est sous évolution depuis 8 ans.

Toutefois il faut insister sur le caractère unique dans notre statistique, de cette observation.

I - LES PROGRES THERAPEUTIQUES MODERNES

- Les apports thérapeutiques que l'ont peut apporter au compte de cette troisième époque sont doubles.
- D'une part des modifications de la radiothérapie, mais qui, quoiqu'importantes, restent un peu effacées, par rapport au début de l'immunothérapie et au formidable développement des polychimiothérapies.

C'est en fait surtout l'époque de la mise en commun de ces deux thérapeutiques complémentaires, dans le cadre d'associations radiochimiothérapiques.

L'intérêt de ces associations tient surtout à la différence de nature de ces deux thérapeutiques efficaces.

. La radiothérapie est en effet un traitement puissant mais l'action ne peut être que locale.

. Le pouvoir tumoricide de la chimiothérapie est sans doute moindre, mais il s'agit d'un traitement actif par voie générale, donc actif sur des zones inaccessibles à la radiothérapie.

1 - La Radiothérapie

- a) Les irradiations en "SPLIT-COURSE" (JOHNSON 92).

JOHNSON a publié une étude concernant 136 maladies de HODGKIN localisées (Stade I et II), non traitées auparavant. Les malades n'étaient pas laparotomisés.

82 malades ont reçu une irradiation conduite de façon "classique", 200 rads/jours 4 ou 5 jours / semaine, en un grand champ jusqu'à 4000 rds.

Les cinquante autres quatre ont reçu une irradiation qu'il appelle "SPLIT-COURSE", comportant une interruption de deux semaines et demi entre les 2000 premiers rads et les 2000 suivants. Aucun malade n'a reçu de surimpression. Cette étude n'était pas randomisée et les malades ont tous 5 ans de recul.

Tous les malades ayant de très grosses masses, ont été irradiés en "SPLIT-COURSE", pour pouvoir réduire les champs lors de la seconde partie du traitement.

Les rechutes n'ont pas été plus fréquentes, localement pour l'une ou pour l'autre technique (une rechute marginale et une autre en territoire irradié dans le groupe "SPLIT-COURSE", cinq rechutes dans le groupe "traitement classique", toujours dans des aires indemnes cliniquement et n'ayant reçu que 3000 r).

La tolérance semble avoir été nettement meilleure dans le groupe "SPLIT-COURSE", bien que les comparaisons n'aient que peu de valeur. En effet, dans l'autre groupe les champs ont été traités de façon variable. Le médiastin initialement traité par un seul champ antérieur l'a été ultérieurement par deux champs, antérieur et postérieur. L'auteur a vu diminué, avec cet aménagement le nombre de péricardites. De même, il a fallu déplorer onze fibroses pulmonaires avec signes cliniques dans le groupe irradié en continu, contre seulement deux dans le groupe "SPLIT-COURSE". En revanche, la fréquence des rechutes à distance importante dans cette série (30%) n'a pas été modifiée par cette méthode d'irradiation.

On aurait donc là, un moyen d'améliorer la tolérance des irradiations, mais le biais introduit par la modification des champs dans la série traitée en continu doit rendre prudent.

Il faut tout de même noter le petit nombre de rechutes locales dans le groupe "SPLIT-COURSE", puisqu'il s'agissait surtout de malades se présentant avec de grosses masses initiales, notamment médiastinales.

Deux autres techniques radiothérapiques initialement proposées pour des affections autres que la maladie de HODGKIN, pourraient constituer des solutions intéressantes pour certains cas. Ce sont l'irradiation corporelle totale et l'irradiation abdominal en bandes.

b) L'Irradiation Corporelle Totale, ou total body irradiation (T.B.I. JOHNSON 91)

Il s'agit d'une méthode déjà utilisée vers les années 1920, mais abandonnée en raison des résultats jugés à l'époque mauvais. Avec les progrès techniques, l'équipe du N.C.I aux Etats-Unis, a réintroduit cette méthode thérapeutique.

L'irradiation se fait sur un malade assis sur un siège, en position foetale, placé perpendiculairement à la Source. Les appareils utilisés sont des accélérateurs linéaires, et les malades reçoivent entre 100 et 150 r, par séances de 10 r. La principale toxicité est la dépression médullaire.

En 1975 JOHNSON (91) note une efficacité sur les lymphomes malins non Hodgkiniens, notamment s'ils sont bien différenciés et s'ils sont nodulaires.

CANELLOS (26) a publié un essai pour les lymphomes non Hodgkiniens, où il conclut que l'induction de la rémission par cette méthode donne des résultats comparables à celle par polychimiothérapie ; toutefois, compte tenu des résultats de la radiothérapie "classique" dans les formes localisées de la maladie de HODGKIN, les indications d'une telle méthode pourraient être, au moins dans un premier temps, les formes évoluées de la maladie de HODGKIN.

Nous n'avons néanmoins pas trouvé de publications traitant de ce problème, du moins avant Mars 1978. (25).

c) L'irradiation en bandes de l'Abdomen.

Il s'agit du "Moving Strip" des auteurs anglo-saxons. Cette méthode fut initialement proposée par FLETCHER (43) pour le traitement des cancers ovariens stade III et IV propagés à l'abdomen).

Le principe est le suivant(44). Après partage du champ abdominal en 12 bandes d'environ 2,5 cm de largeur, on irradie 4 bandes consécutives, en décalant quotidiennement le volume à irradier d'une bande.

La dose délivrée quotidienne est d'environ 350 à 400 r, et chaque bande est irradiée 8 fois, (4fois par l'avant, 4 fois par le dos).

Chaque zone reçoit en tout 2500 r en 10 jours, soit 3000 à 3500 r en étalement normal.

L'avantage de cette technique par rapport aux techniques classiques est l'homogénéité de l'irradiation qu'elle permet.

Mais les deux reins et surtout le foie doivent être protégés. Cette technique pourrait rendre service dans la maladie de HODGKIN ; dans les cas d'adénopathies mésentériques volumineuses, il est en effet possible, mais en continuant impérativement la chimiothérapie, d'obtenir théoriquement, une disparition de ces localisations ; leur caractère mobile dans l'abdomen rend en effet illusoire la radiothérapie localisée.

Nous avons eu recours une fois à cette technique, pour une rechute en territoire abdominal, mais la survie a été très courte, 3 mois.

2 - L'Immunothérapie

Il s'agit d'une technique thérapeutique nouvelle et pour laquelle on dispose de très peu d'essais portant sur suffisamment de malades et avec assez de recul. MURPHY a publié récemment une revue de ces études (136) à laquelle nous emprunterons les données principales.

SOKAL a publié une étude, comprenant, à la fois des Lymphomes non HODGKINIENS et des Maladies de HODGKIN.

- Les malades ont été regroupés en 4 groupes :

- . Stades I et II A en rémission complète avec radiothérapie,
- . Stades III et IV en rémission complète ou partielle,
- . Stades III et IV évolutifs,
- . Stades IV avec critères de mauvais pronostic.

Dans les trois premiers groupes, seuls les malades à tests cutanés négatifs ont été inclus.

Ces malades ont reçu du B.C.G. par voie intra-dermique, le dernier groupe recevant des doses plus fortes.

Les 3 derniers groupes n'ont pas tiré de bénéfice de ces essais thérapeutiques, alors que les malades I et II A traités par radiothérapie seule ont eu une durée de première rémission améliorée par le B.C.G. -

Un autre essai est mené par l'EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (E.C.O.G.), incluant les Maladies de HODGKIN avancées en rémission (8).

Cette étude comporte 3 bras : chimiothérapie, B.C.G. ou aucun traitement.

On n'a pas actuellement observé de différence significative, mais le recul est trop court.

Ainsi, il y a actuellement, trop peu d'essais concernant l'immunothérapie pour conclure, et l'intérêt du B.C.G. ou d'une autre immunothérapie, dans la Maladie de HODGKIN, reste hypothétique, même pour les stades localisés.

3 - La Chimiothérapie

Son histoire a débuté vers le début des années 1940, lorsqu'aux U.S.A. on a commencé à utiliser un agent alkylant, la Mechlorethamine ou Moutarde à l'azote (GILMAN 69). Toutefois, on s'aperçoit rapidement que les contrôles de l'évolution ne sont qu'éphémères, et que les rechutes après ou sous monochimiothérapie sont précoces.

Ce n'est que quelques années plus tard que l'on voit apparaître de nouveaux produits efficaces dans la Maladie de HODGKIN, et qui n'avaient pas le même mode d'action que les agents alkylants (Caryolysine et dérivés).

Les premiers sont les poisons du fuseau ; les alcaloïdes de la pervenche (VINBLASTINE et VINCISTINE), les autres dérivent de la METHYL-HYDRAZINE, c'est la PROCARBAZINE (BOHANON 15, FROST 59).

Toutefois, c'est l'introduction, à la suite des travaux de SKIPPER sur le maniement des drogues anti-cancéreuses sur la leucémie expérimentale L1210, de la polychimiothérapie dans les lymphomes Hodgkiniens qui allaient constituer la principale nouveauté du début des années 1960 (176).

Néanmoins, comme en cancérologie générale (36) certaines règles président au choix des produits inclus dans les associations.

- Utiliser des produits dont l'efficacité a été démontrée en essai phase I dans la Maladie de HODGKIN.
- Utiliser des produits dont les mécanismes d'actions anti-mitotiques sont différents. On peut ainsi obtenir une meilleure efficacité thérapeutique sans aggraver de façon prohibitive la toxicité.
- Utiliser des produits dont la toxicité ne soit pas trop semblable ; en effet, dans cette hypothèse, la tolérance oblige, pour rester acceptable, à diminuer les doses de chacun des produits utilisés, donc à diminuer l'efficacité anti-mitotique de l'association.

a) Les Produits Efficaces dans la Maladie de HODGKIN -

Quels sont les produits utilisables dans la Maladie de HODGKIN ?

Nous emprunterons à BOHANON (18) et à CARTER (31) les données suivantes :

- . Parmi les agents Alkylants, 3 sont intéressants : la Méchlorétamine, la Cyclophosphamide et le Chlorambucil qui donnent respectivement 64, 54 et 60 % de réponses dont respectivement 13, 12, et 16 % de réponses complètes, quand ils sont utilisés seuls.
- . Parmi les poisons du fuseau, la Vinblastine et la Vincristine donnent respectivement 68 et 58% de réponses, dont 30 et 36 % respectivement sont complètes.
- . Parmi les antibiotiques, 3 semblent intéressants l'Actinomycine D, l'Adriamycine et la Bléomycine qui donnent respectivement 50, 41 et 43 % de rémissions dont 0,4 et 7 % seulement, sont complètes.
- . Parmi les Nitroso-urées, 3 sont actifs, le B C N U
 | 1,3 bis (2 chloroethyl) | 1 nitroso-urée | le C C N U
 | 1 (2 chloro-ethyl) 3 cyclo-Hexyl | 1 nitroso-urée
 et la Streptozotocine. Ils donnent respectivement 50, 74
 ET 44 % de rémissions, dont 5, 21 et 0 % sont complètes.

. SELAWRY (172) a conduit un essai comparant le CCNU et le BCNU, où il conclut à la supériorité du premier dans le traitement de la maladie de HODGKIN.
MAURICE (130) dans un essai de même type, a conclu à la supériorité du CCNU (42% de réponses) sur le METHYL-CCNU (15% de réponses).

.La PREDNISONNE donne 60% de rémissions, dont aucune n'est complètes.

.Enfin, quelques autres produits ont eux aussi montré une certaine efficacité dans cette affection.

La PROCARBAZINE, déjà vue donne 69% de rémissions, dont 38% sont complètes.

Le VM 26 donne 39% de rémissions, toutes partielles.

Enfin, le DIMETHYL TRIAZENE IMIDAZOLE CARBOXAMIDE, ou D.T.I.C. donne 56% de rémissions, dont 6% seulement sont complètes.

Il faut rappeler que dans ces essais phase I, ces produits sont testés dans des formes dépassées, réfractaires aux autres moyens thérapeutiques classiques. Cela tend donc à sous-estimer l'efficacité de ces produits dans le traitement de formes neuves.

Vers les années 1960, on utilisait essentiellement des monochimiothérapies. Malgré cela, certains ont obtenu des médianes d'environ deux ans après le début de ces traitements. Les malades sensibles à plusieurs drogues ont eu une survie plus longue que ceux qui n'ont répondu qu'à une seule (42 mois contre 18 AISENBERG 1).

b) La polychimiothérapie- le protocole MOPP (47) -

C'est de VITA qui a commencé en 1963 au National Cancer Institute une étude préliminaire concernant la polychimiothérapie dans la maladie de HODGKIN.

Son protocole comprenait de la MECHLORETAMINE (MOUTARDE), de la VINCRISTINE (ONCOVIN^R), du METHOTREXATE et de la PREDNISONNE.

Cette combinaison, le MOMP ainsi nommée de part les initials des quatre produits la composant (MOXLEY 135) fut remplacée par le MOPP un an plus tard, lorsque l'on su que la PROCARBAZINE était bien une drogue active dans la maladie de HODGKIN.

- Premiers résultats

De VITA publia les premiers résultats en 1970 (47).
Il s'agissait d'une analyse portant sur 43 malades, tous classés stade III ou IV, tous suivis depuis au moins 3 ans, et n'ayant eu que peu ou pas de traitement auparavant. 81% des malades furent mis en rémission complète ; la médiane de survie était supérieure à 3 ans et demi et parmi ces malades, 77% étaient en vie au bout de 4 ans, 47% n'ayant toujours pas rechuté.

La durée moyenne de mise en rémission était de 3 mois. Ces résultats étaient révolutionnaires, doublant les taux de rémissions complètes obtenus par polychimiothérapie dans les précédentes études (LACHER 110).

Ce protocole comporte :

- VINCRISTINE	1,4 mg/m ²	} J1 et J8
- MOUTARDE à 1'AZOTE	6 mg/m ²	
- PROCARBAZINE	100 mg/m ²	} J1 à J 14
- PREDNISONNE	40 mg/m ²	

Les cures sont reprises tous les 28 jours, elles sont faites en principe 6 fois consécutives. La PREDNISONNE n'est administrée qu'aux premières et quatrième cures. De VITA (47-48) utilisa en fait un protocole un peu plus souple, puisque les malades avaient autant de cures qu'il était nécessaire pour obtenir une rémission, plus 2 cures supplémentaires. 25% des malades eurent finalement plus de 6 cures (sans dépasser 8).

La tolérance, quoique moyenne (nausées et vomissements lors des cures et surtout hypoplasie médullaire) reste acceptable, puisque les malades reçurent toujours au moins 75% des doses théoriques des médicaments.

Toutefois, De VITA observa 3 septicémies, dont 2 entraînèrent le décès. Enfin, la VINCRISTINE entraîne des signes neurologiques (polynévrites) et une alopecie est observée dans 30% des cas.

La pancytopenie est néanmoins constante après chaque cure, et va en s'accentuant. Pour de VITA (48) les chiffres de leucocytes et de plaquettes sont significativement plus bas après la fin du protocole MOPP, par rapport à leur niveau de début de polychimiothérapie. La remontée est lente, se faisant entre un et cinq ans après la fin du traitement.

L'Anémie, en revanche, est plus rapidement réversible.

L'Immuno-suppression a été étudiée au moyen de tests cutanés. Si certains malades étaient et sont restés anergiques, on a noté la récupération de réaction cutanée après chimiothérapie chez plusieurs malades. Enfin et surtout, aucun malade n'a négativé ses tests cutanés après achèvement de sa chimiothérapie.

En revanche, bien que de VITA est fait peu de biopsies testiculaires, on note que le MOPP induit une azoospermie ou une oligospermie sévère dans environ 3/4 des cas.

La biopsie testiculaire confirme en montrant la disparition des cellules germinales. La TESTOSTERONE reste, quant à elle à des taux habituellement normaux.

Enfin, reste le risque oncogénique, que nous reverrons.

Un dernier point d'ordre pratique doit être précisé. C'est le problème du début de la cure suivante, en cas de réparation hématologique insuffisante après la cure précédente. De VITA (48) remarque que la rémission complète n'est jamais obtenue si l'on voit la tumeur regrossir entre les cures.

On n'a donc pas intérêt à espacer les cures dans le temps ; il est préférable de maintenir le rythme des cures, quitte à diminuer les doses administrées en fonction de l'hémogramme. On trouvera une table dans la référence (47).

MOORE (132) juge la tolérance acceptable, et rapporte des chiffres voisins, mais sur des malades ayant reçu des irradiations antérieures (dont des irradiations ganglionnaires totales). Tous ses stades III et IV A furent mis en rémission.

De VITA note que le grade histologique n'influe pas sur le taux de réponse ; mais il note aussi un moindre pourcentage de mise en rémission chez l'enfant (48).

Ces résultats furent confirmés notamment par FREI (58) et YOUNG (198) qui trouvent respectivement 66 et 74 % de mises en rémission complète de stades III et IV. MOORE met 74 % de ses 81 stades IV en rémission.

Supériorité du MOPP par rapport à la Monochimiothérapie -

3 essais de type prospectif ont été menés, qui ont conclu à la supériorité du protocole MOPP ou de protocoles voisins, contre des monochimiothérapies (il s'agissait de MECHLORETA-MINE seule) (MOORE 133) (BROOKS 24) (HUGULEY 85).

Un autre essai (CARTER 30) a testé un protocole à trois bras, testant le protocole COP à fortes doses, contre le COP à faibles doses, et une monochimiothérapie par VINBLASTINE.

Il a été observé une efficacité meilleure en faveur de la polychimiothérapie à fortes doses (41 % de mises en rémission complète, contre 10 et 14 %). La différence est significative.

Les facteurs influençant les mises en rémission complète

(FREI 58 - De VITA 48 - De VITA 50).

LOWENBRAUN et De VITA (120) ont montré que les malades ayant eu un traitement antérieur radio et chimiothérapique obtenaient des taux de mises en rémission moindres que ceux n'ayant reçu que de la radiothérapie (5 malades sur 10, contre 13 sur 15). Il faut noter que NICHOLSON (127) avec un protocole légèrement différent, le M V P P, avait enregistré le même résultat. Mais ces deux Auteurs avaient inclus dans ces Protocoles des malades ayant reçu antérieurement des drogues possédant des résistances croisées avec celles incluses dans leur association.

FREI (58) sur une série de malades plus longue (178 malades) confirme le rôle néfaste d'une polychimiothérapie lourde antérieure, et confirme aussi que les Stades IV B ont un pourcentage de mises en rémission significativement inférieur à celui des stades III et IV A regroupés (57 % contre 80 %).

JACQUILLAT (88) n'a traité que des malades n'ayant reçu aucune thérapeutique antérieure.

Sur 226 malades, il confirme les résultats de de VITA et FREI. 89% des Stades I à III sont mis en rémission, contre 76% DES STADES IV ; la différence est significative. La présence des formes localisées dans cette statistique s'explique par une deuxième analyse des lymphographies de ces malades jugées normales dans quelques cas. JACQUILLAT note aussi, que pour les stades IV on ne note aucune différence en faveur d'une atteinte viscérale quelconque. Enfin, pour cet auteur, l'âge est un facteur déterminant, les malades âgés de plus de cinquante ans ont un taux de mise en rémission inférieur à celui des malades plus jeunes.

Caractères durables des Résultats:

Enfin, de VITA (1976 49) a montré que les résultats de la polychimiothérapie étaient durables. En effet, 10 ans après les premiers essais thérapeutiques, sur 194 malades évolutables, 66% des 80% de malades mis en rémission n'ont pas rechuté, ce qui représente 53% des malades initiaux. 72% de ces mêmes 80% ont survécu, soit 58% du groupe initial, qui ne comportait que des formes diffuses (III et IV).

Ainsi donc, la polychimiothérapie a fait la preuve de son efficacité dans le traitement éradicateur de la maladie de HODGKIN. La monochimiothérapie, au moins dans un but curateur n'a pas sa place dans cette affection.

Dans le même temps, différentes tentatives sont faites pour améliorer les résultats du protocole MOPP. Avec BONADONNA (18), on peut les répartir en deux grands groupes de régimes polychimiothérapiques.

- Les uns reproduisent le MOPP en gros, en modifiant, en retirant ou en ajoutant une autre drogue.
- Les autres diffèrent plus nettement du protocole MOPP.

c) Les Protocoles dérivés du MOPP.

Beaucoup ont été imaginés. Nous citerons les principaux:

- le COP associe CYCLOPHOSPHAMIDE, VINCRISTINE et PREDNISONE. Pour LUCE, il ne donne que 36% de rémissions complètes, de courte durée (médiane à 5 mois) (121)
- le MVPP associe MOUTARDE, PROCARBAZINE et PREDNIZONE. La VINCRISTINE est remplacée par de la VINBLASTINE.

MAC ELWAIN obtient 77% de rémissions complètes dont la durée médiane est supérieure à 3 ans. (127).

Le COPP associe CYCLOPHOSPHAMIDE, VINCRISTINE (ONCOVIN)(R), PREDNISONE et PROCARBAZINE.

MORGENFELD obtient 66% de rémissions complètes (134).

Le CVPP associe CYCLOPHOSPHAMIDE, VINBLASTINE, PROCARBAZINE et PREDNISONE.

HOST (84) obtient 59% de rémissions complètes, BLOOMFIELD 74% (16) et DIGGS 62% (51).

Le BCOP associe BCNU, CYCLOPHOSPHAMIDE, PROCARBAZINE et PREDNISONE.

BONADONNA obtient 63% de rémissions complètes (17).

Le BCVPP associe BCNU, CYCLOPHOSPHAMIDE, PROCARBAZINE et PREDNISONE, DURANT obtient 70% de rémissions complètes (53).

Le B MOPP rajoute du BCNU au MOPP. COLTMAN obtient 85% de rémissions complètes (39).

Le BVPP, qui associe BCNU, VINCRISTINE, PROCARBAZINE et PREDNISONE a donné 83% de rémissions complètes à HARRISON (21)

Le Chl VPP associe CHORAMBUCIL, VINBLASTINE, PROCARBAZINE et PREDNISONE. Le taux de rémissions complètes observé par MAC ELWAIN est de 76%. L'avantage de ce protocole serait surtout sa bonne tolérance. (128).

Enfin ROSENBERG (165) expérimente, contre le MOPP un protocole associant ALKERAN, PROCARBAZINE et VINBLASTINE (PAVe).

Bien que pour certains d'entre ces protocoles on ne dispose pas de pourcentages de survies à cinq ans, on peut conclure avec BONADONNA (18) qu'aucun de ces protocoles n'a réellement fait la preuve de sa supériorité par rapport au modèle initial de de VITA, le MOPP.

Une ambiguïté subsiste néanmoins sur la définition de la rémission complète, qui peut varier d'un auteur à l'autre. Pour de VITA (47) il fallait que l'examen clinique fut normal, ainsi qu'un hémogramme et un bilan hépatique ; une radiographie pulmonaire et un contrôle de lymphographie était systématiquement fait.

Le critère de normalisation lymphographique (si l'on utilise la lymphographie conventionnelle) est délicat : de VITA signale en effet (49) que si les ganglions diminuent bien de volume, les anomalies de texture demeurent volontiers, ce qui pose des problèmes d'interprétation.

En cas d'atteinte lymphographique, une lymphographie était refaite au cas où les ganglions n'étaient pas visibles ; une atteinte pulmonaire faisait refaire les tomographies ; de même si les biopsies étaient possibles, les organes initialement envahis étaient biopsiés à nouveau.

En cas de suspicion de rechute, la biopsie était systématiquement refaite, même en zone initialement envahie.

Au cas où celle-ci s'avérait réellement impossible, le malade présumé en rechute était considéré comme tel.

Aucun de ces essais n'étaient menés de façon comparative, ni avec le MOPP, ni avec une autre chimiothérapie.

D'autres équipes comparèrent certains protocoles dérivés du MOPP avec ce dernier.

Deux éléments doivent néanmoins être précisés.

- l'évaluation des résultats reste délicate à interpréter parce que, d'une part les critères de rémission diffèrent d'un auteur à l'autre, d'autre part, le recul manque par rapport à celui dont on dispose pour le MOPP : c'est en effet le seul protocole à être largement utilisé depuis plus de 10 ans.

- Par ailleurs, il faut tenir compte, pour l'interprétation des résultats, de l'existence de randomisation entre différents régimes d'entretien à la fin de l'induction. Cela introduit un biais pour la durée des premières rémissions.

Une première étude est celle de L'Acute Leukemia Group B (139). Elle comportait 4 bras : 2 chimiothérapies quadruples. Le MOPP et le BOPP (associant BCNU, VINCRISTINE, PROCARBAZINE et PREDNISONE); les deux autres bras n'étaient que des triples chimiothérapie - BOP (BCNU, VINCRISTINE et PREDNISONE) et OPP (VINCRISTINE, PROCARBAZINE et PREDNISONE).

L'induction durait 6 mois, puis les malades étaient randomisés entre trois traitements d'entretien possible : CHLORAMBUCIL seul, VINBLASTINE seule, ou une association de VINCRISTINE, PREDNISONE, et CHLORAMBUCIL.

Bien que les résultats définitifs n'est pas été publiés, une tendance se dessinait en faveur des traitements quadruples.

Ce même groupe a réalisé une autre étude (181)

On a comparé de façon prospective, le MOPP et un régime qui comportait en alternance une association de VINCRISTINE et de PROCARBAZINE et une autre faite de VINBLASTINE, CHLORAMBUCIL et PREDNISONE.

Ici encore, les malades soumis à la quadruple chimiothérapie ont eu un taux de mise en rémission meilleure (61% contre 49%). Leur taux de rechute a lui aussi était inférieur (25% contre 46%). Enfin, la durée de la première rémission a été plus longue (médiane supérieure à 27 mois contre une médiane à 9,3 mois).

Un groupe Anglais a comparé le MOPP incluant de la PREDNISONE à chaque cure et le MOP(P), sans PREDNISONE donc. Le but était d'apprécier l'importance de la PREDNISONE. Le MOPP s'est révélé supérieur et de façon significative au MOP.

Cet essai est intéressant, quand on sait que l'Ecole de STANFORD a exclu de son protocole la PREDNISONE. La raison en était, qu'en cas d'association radiochimiothérapique, l'arrêt brusque de la PREDNISONE a entraîné un taux important de poumons radiothérapiques ainsi que de péricardites.

On a comparé le MOPP seul contre le MOPP auquel était ajouté de la BLEOMYCINE à fortes doses, ou de la BLEOMYCINE à faibles doses (39).

Il existait néanmoins dans ce protocole un traitement d'entretien, comportant là encore 2 possibilités : du MOPP seul ou une association MOPP et Radiothérapie.

- . L'association MOPP-BLEOMYCINE à fortes doses a été arrêtée en raison de sa toxicité bien que ses résultats terminaux n'aient pas été plus mauvais que ceux des autres bras.
- . Un résultat intermédiaire a néanmoins montré qu'il existait une différence significative entre les deux autres bras.

L'ACUTE LEUKEMIA GROUP B a publié une étude prospective portant sur un protocole à quatre bras.

Le MOPP était comparé à 3 autres protocoles où l'on changeait soit la MOUTARDE pour le C C N U, soit la VINCRISTINE pour la VINBLASTINE, soit les deux.

Le protocole comportait un traitement d'entretien comparant soit la VINBLASTINE seule, soit des réinductions par la polychimiothérapie.

Il n'y a pas été observé de différences entre ces quatre protocoles pour ce qui est du taux des mises en rémissions complètes, mais le C V P P (C C N U, VINBLASTINE, PROCARBAZINE et PREDNISONE) a paru moins toxique, et la durée de la rémission serait plus longue (201).

Ici encore, on manque de recul pour juger de ces résultats.

Ainsi donc, il est possible qu'un protocole parmi tous ceux décrits soit plus efficace que le MOPP dont ils s'inspirent tous, plus ou moins. Toutefois, les études randomisées bien faites sont rares, et surtout les reculs sont le plus souvent insuffisants. Cela explique que le MOPP reste encore la valeur sûre qu'il a été il y a 10 ans.

L'Amélioration de la Tolérance a été une autre voie de recherche dans la modification du MOPP.

On a vu, en effet, que De VITA lui-même, avait dû déplorer deux décès dans sa série initiale par aplasie médullaire. C'est le problème essentiel de la tolérance de ce protocole, les autres étant surtout la toxicité digestive de la MOUTARDE à l'AZOTE et la toxicité neurologique de la VINCRISTINE ; l'alopécie reste dans les limites tolérables d'ailleurs (30%). Un essai a comparé le MOPP et une association de B C N U, CYCLOPHOSPHAMIDE, VINBLASTINE, PROCARBAZINE et PREDNISONE (8). Il existait ensuite un essai de traitement d'entretien.

S'il n'y a eu aucune différence pour les taux de rémission entre les deux protocoles, la tolérance hématologique du MOPP a été nettement supérieure, malgré les vomissements plus importants. D'autres protocoles ont été trouvés peu toxiques, et comportent de relativement bons taux de mises en rémissions (128-201). Mais là encore, on manque de recul.

d) Les Polychimiothérapies différentes du Protocole M O P P -----

Ainsi qu'on l'a vu, la polychimiothérapie par l'association MOPP est susceptible d'amener la guérison, ou au moins des rémissions de très longues durées pour environ 50 % des formes disséminées de Maladie de HODGKIN.

Il reste donc 50 % d'autres malades pour lesquels il faut trouver une solution thérapeutique en cas de rechute. Certes, à partir du Protocole MOPP, un certain nombre d'aménagements thérapeutiques devraient pouvoir diminuer cette proportion. C'est ce qui explique les essais de poly ou monochimiothérapie d'attaque ou les essais de combinaisons radiochimiothérapiques que nous reverrons.

Il reste néanmoins, malgré ces tentatives, un pourcentage résiduel de malades qui rechutent après polychimiothérapie d'attaque pour un Protocole du type MOPP. C'est la raison pour laquelle on a vu apparaître depuis quelques années des nouveaux protocoles de polychimiothérapie. Leur raison principale d'être étant de guérir les échecs du MOPP, ils ont donc été bâtis autour d'autres drogues, dans le but de diminuer le risque de résistance croisée avec le MOPP.

On a, en effet, vu comment pour ces malades ayant déjà été traités par une ou plusieurs drogues incluses dans le MOPP, combien étaient mauvais les essais de retraitement pour ce même Protocole.

Le Protocole A B V D - -----

Ce Protocole fut imaginé à MILAN par BONADONNA (19) il comporte de l'ADRIAMYCINE, de la BLEOMYCINE, de la VINBLASTINE, et enfin, de l'IMIDAZOLE CARBOXAMIDE (D T I C). Ces drogues furent toutes choisies pour leur absence de réactions croisées avec celles incluses dans le protocole MOPP. Initialement, ce Protocole comportait de l'ADRIAMYCINE (25 mg/m²), de la BLEOMYCINE (10mg/m²) et de la VINBLASTINE (6mg/m²) administrées à J 1 et J 15 : le D T I C était donné à la dose de 150 mg/m², du J 1 au J 5. Le Protocole était repris au J 28 et 6 cures étaient administrées (BONADONNA) (18).

En raison de grosses complications émetisantes que l'on observe avec ce mode d'administration du D T I C, celui-ci est maintenant donné comme les autres drogues, J 1 et J 15 à la dose de 375 mg/m² à chaque injection. Comme pour le Protocole MOPP, on réduit les doses en cas de pancytopénie (BONADONNA) (19).

Les malades n'avaient reçu aucun traitement antérieur. Ils s'agissait de stades II B
L'étude de BONADONNA était une étude prospective comparant le MOPP et l' A B V D (BONADONNA 20) -

Sur 56 malades les résultats ont été similaires, puisque l'on a obtenu 62 % de réponses complètes avec le MOPP et 70 % avec l' A B V D -

Ces différences sont comparables.

En revanche, la durée de la rémission sera difficile à apprécier puisque les malades ont eu un second traitement (radiothérapie).

Il n'a notamment pas été observé de leucopénie inférieure à 1500 éléments/m³, ni de thrombopénie inférieure à 50.000 plaquettes /m³ dans l'ABVD.

Toutefois, avec l'ABVD, sans doute à cause de l'ADRIAMYCINE, l'alopécie est plus fréquente (63% des malades, contre 33% des malades soumis au MOPP). BONADONNA a encore noté une pigmentation cutanée dans 1/3 des cas, une aménorrhée dans 50% des cas (chez les femmes en période d'activité génitale), enfin, pas d'intolérance neurologique.

Les malades soumis au MOPP ont eu 87% des doses théoriques de MOUTARDE et de PROCARBAZINE, 91% des doses de VINCRISTINE, 100% de PREDNISONE. Les malades soumis à l'ABVD ont eu 87% des doses théoriques d'ADRIAMYCINE et de VINBLASTINE et 97% des doses de BLEOMYCINE et de IMIDAZOLE CARBOXAMIDE.

En revanche, les résultats semblent moins brillants dans les rechutes après une autre polychimiothérapie, et notamment après le MOPP.

BONADONNA lui-même (20) n'a que très peu de malades ayant eu l'ABVD après échec d'une polychimiothérapie (2 réponses objectives sur 5 malades, avec un recul de quelques mois seulement.

Deux autres études, sur un nombre de malades plus grands confirment cette impression.

La première est celle de CASE (33). Les auteurs sur 25 malades devenus résistants au MOPP ont obtenu 63% de réponses objectives (15 réponses), un seul malade est en rémission partielle, mais la durée médiane de ces rémissions est très courte (6 mois environ).

Le protocole utilisé différerait légèrement de celui de BONADONNA (ABDV).

La seconde étude est celle de l'école de STANFORD (108), le protocole là aussi était légèrement modifié par rapport à celui de BONADONNA.

27 malades y sont entrés, tous résistants au protocole MOPP, 22% des malades ont été remis en rémission complète et 15% en rémission partielle.

Il semble donc, au moins actuellement, que le protocole ABVD aie du mal à tenir ses promesses en ce qui concerne le traitement des rechutes de maladies de HODGKIN résistantes au protocole MOPP. En revanche, en première intention, comme beaucoup d'autres protocoles, il semble soutenir la comparaison avec le MOPP.

Le CVB

Il s'agit d'une association comportant CCNU, VINBLASTINE et BLEOMYCINE, et qui a été proposée par GOLDMAN (72).

Le mode d'administration est le suivant :

A J1 les malades reçoivent 100 mg/m² de CCNU, 6 mg/m² de VINBLASTINE et une dose de 15 mg de BLEOMYCINE. Au 8^e jour une nouvelle cure est faite, comportant les mêmes doses de VELBE et de BLEOMYCINE, sans CCNU.

Le malade est laissé sans traitement jusqu'au 29ème jour où une nouvelle cure est refaite.

Le Protocole dure au moins 6 mois, et il existe aussi une modalité de diminution des doses en fonction des données de l'hémogramme. La BLEOMYCINE était suspendue après 180 mg (soit 6 mois de traitement). Les rémissions partielles incluaient des malades ayant amélioré leurs signes cliniques d'évolutivité (formes B) et ou ayant vu leurs tumeurs régresser sur au moins 2 mois. On voit qu'il s'agit donc de critères libéraux.

La toxicité semble supportable. Le C C N U est émetisant mais moins que la MOUTARDE. 44 % des malades ont pu avoir, tout le Protocole dans les délais habituels, 33 % ont dû avoir soit une diminution des doses en raison de l'hémogramme, soit un espacement de 8 ou 15 jours de chacune de leurs cures. Les 23 % restants avaient moins d'une cure toutes les huit semaines. Aucun n'est mis en rémission complète dans ce groupe.

3 malades sont décédés à moins de trois mois après le début de la thérapeutique ; l'un d'entre eux a fait une hémorragie digestive en relation avec une thrombopénie sans doute induite par le C C N U.

Les résultats sont néanmoins intéressants, car 85 % des 39 malades ont eu une rémission, dont 25 % une rémission complète.

Il s'agissait de malades ayant résisté à des chimiothérapies antérieures, dont 72 % étaient des stades II à IV.

Les malades B semblent avoir assez mal répondu.

Le B. DOPA (119)

Il s'agit d'un protocole publié par LOKICH et FREI, et qui comporte de la BLEOMYCINE, de l'IMIDAZOLE CARBOXAMIDE, de l'ONCOVIN, de la PREDNISONE et de l'ADRIAMYCINE.

L'administration se fait sur 6 jours, le rythme des cures étant d'une toutes les 3 semaines.

Les critères de rémission complète étaient stricts (les mêmes que ceux de De VITA, avec pour affirmer la rémission complète, nouvelle biopsie des viscères initialement envahis).

La rémission partielle ne faisait entrer que la régression objective des tumeurs mesurables de plus de 50 % ; les malades inclus avaient tous eu du MOPP auparavant.

80 % des malades ont eu une rémission, soit 12 malades sur 15, dont 60 % (9 malades) une rémission complète. Parmi ces malades, 6 étaient résistants au MOPP (définis par une rechute survenue en cours, ou moins de 6 mois après la fin d'un Protocole MOPP).

5 de ces 6 malades ont pu être remis en rémission complète. Il semble, enfin, que les malades mis en rémission complète aient une rémission plus longue que les autres, mais là encore, certains malades ont eu des traitements d'entretien.

Ce Protocole entraîne des nausées et des vomissements, et une alopecie dans tous les cas. En arrêtant l'ADRIAMYCINE à 450 mg/m² de dose totale, il n'a pas été observé de myocardite, même chez les malades ayant reçu une irradiation médiastinale antérieure. On sait, en effet, maintenant qu'il y a augmentation du risque de toxicité cardiaque par la combinaison radiothérapie cardiaque et ADRIAMYCINE (34).

La toxicité hématologique a été aussi importante. 86 % des malades ont eu moins de 3 000 PN ; deux malades ont fait une septicémie, l'un d'entre eux ayant fait à cette occasion une hémorragie digestive alors qu'il était thrombopénique. Pourtant, des diminutions des posologies étaient préventivement appliquées dans certains cas (après 50 ans, en cas de localisation médullaire, ou si le malade avait fait des incidents similaires lors du traitement par le MOPP). Ces malades à risques ont eu 40 % des doses théoriques d'ADRIAMYCINE et de D T I A, les autres 70 %.

Bien qu'ayant porté sur un petit nombre de malades cet essai semble apporter des résultats intéressants.

Le B-CAVE

Il s'agit d'un protocole imaginé par l'Equipe de STANFORD comme Protocole de rattrapage pour les malades ayant résisté au Protocole MOPP, ou ayant déjà reçu des cures de MOPP. Contrairement à la publication de LOKICH, PORZIG (154) n'a pas séparé les malades ayant échappé au Protocole MOPP, et ceux ayant rechuté longtemps après un Protocole MOPP. On ne peut, en effet, affirmer la résistance au MOPP que pour les premiers nommés.

Ce Protocole comporte l'administration de C C N U, 100 mg/m² à J 1 associé à de l'ADRIAMYCINE 60 mg/m² à J 1 et VINBLASTINE 5 mg/m² à J 1.

A J 5, les malades recevaient initialement une seconde dose de VINBLASTINE.

Toutefois, le Protocole fut modifié car la leucopénie était le plus souvent nette vers la 3ème ou 4ème semaine. Il est d'ailleurs étonnant que les Anglais n'aient pas observé la même leucopénie dans leur C V B, qui comporte lui aussi du C C N U.

Les malades reçoivent donc maintenant 2,5 mg/m² de BLEOMYCINE à J 1, à J 28 et J 35 ; la seconde injection de VINBLASTINE a été supprimée.

La nouvelle cure est refaite au 42ème jour et les cures sont poursuivies tant que la dose toxique d'ADRIAMYCINE n'est pas atteinte (540 mg/m²).

Les critères de réponse sont ceux proposés par De VITA (avec éventuellement une nouvelle biopsie des localisations viscérales qui étaient initialement concernées).

Les résultats semblent bons, puisque sur 22 malades évaluables, 17 (77 %) ont été mis en rémission, dont 11 (50 %) en rémission complète.

La durée de la rémission est bonne ; à 24 Mois pour les malades ayant eu une rémission complète.

Les 5 malades n'ayant pas répondu ont un pronostic sombre, puisque leur médiane de survie n'est qu'à 9 mois.

Toutefois, ce Protocole semble toxique. En effet, sur les 11 malades remis en rémission complète, 4 sont décédés. Si deux sont décédés de rechute, les deux autres sont morts sans que l'on retrouve de Maladie de HODGKIN à l'autopsie. Si l'un d'entre eux est décédé de pneumopathie à pneumocystis (Carinii) le second est mort d'une myocardite à l'ADRIAMYCINE (pour une dose totale de 480 mg/m²), que l'on a aussi retrouvée à l'autopsie sur le malade mort de pneumocystis.

Ces deux malades avaient une irradiation médiastinale antérieurement.

- L'alopécie a été constante. En revanche, la toxicité hématologique n'a pas paru très importante (15% des malades ont eu moins de 3500 Globules blancs/mm³ et/ou moins de 120.000 plaquettes/mm³) C'est le CCNU est à un moindre degré l'ADRIAMYCINE dont on a le plus diminué les doses.

Enfin, un dernier essai a été publié par VINCIGUERRA(191).

Le BVDS associe la BLEOMYCINE, la VINBLASTINE, L'ADRIAMYCINE et la STREPTOZOTOCINE. Sur 10 malades les auteurs ont observé 5 rémissions, dont 3 furent complètes.

Une autre réponse à ce problème pourrait être l'emploi délibéré de deux protocoles utilisés en alternance. C'est ce qu'à proposé CASE (32) qui alterne tous les mois MOPP et ABDV.

Ainsi donc, il existe plusieurs et même de nombreux protocoles polychimiothérapiques actifs dans le traitement de la maladie de HODGKIN. On manque néanmoins d'essais portant sur suffisamment de malades, ayant le recul nécessaire, et que l'adjonction de traitement complémentaire ne viendrait pas biaiser pour déterminer s'il existe actuellement un protocole supérieur au MOPP. Il devrait en tout état de cause satisfaire à 4 critères :

- Mise en rémission complète d'un maximum de malades.
- Obtention d'une rémission la plus longue et définitive pour un maximum de malades.
- Toxicité la moins importante possible.
- Enfin efficacité indépendante d'un maximum de critères qu'ils soient topographiques (spécialement les stades IV) présence ou absence de signes généraux, âge des malades (notamment au delà de 50 ans) ou encore présentation histologique.

Actuellement, seules les polychimiothérapies répondent, et encore approximativement à ces conditions. Néanmoins, au moins théoriquement, il n'est pas impossible de voir apparaître des mono ou des bichimiothérapies qui pourraient remplir ces critères. Cela reste actuellement utopique.

Par ailleurs, il est nécessaire de disposer de solutions thérapeutiques de remplacement en cas d'apparition de résistance à une polychimiothérapie.

Comme on l'a vu, certains protocoles dépourvus de résistance croisée les uns par rapport aux autres existent. Il est néanmoins difficile de savoir lequel est le meilleur lorsqu'il apparaît une résistance au protocole MOPP. On peut même se demander, si commencer par le MOPP est la meilleure solution.

Certes au cours de la discussion on a vu qu'aucun essai n'avait conclu à la supériorité d'un Protocole fait en première intention sur le MOPP, mais ces essais sont peu nombreux et leur recul insuffisant. Ce n'est que dans quelques années que certains éléments de réponses viendront.

En attendant, il semble sage d'avoir recours au MOPP en première intention : c'est sur ce Protocole que l'on possède, en effet, les données les plus solides, et il a fait ses preuves.

e) Facteurs influençant les rechutes après Polychimiothérapie.

Les résultats sont délicats à interpréter.

En effet, plusieurs facteurs viennent les fausser. La plupart des statistiques incluent, en effet, des malades ayant déjà été plus ou moins traités auparavant. C'était notamment le cas de la publication princeps de De VITA (47). C'est aussi le cas de FREI, ou de MOORE (58) (132). Or, on sait maintenant que la thérapeutique antérieure peut influencer les résultats d'une chimiothérapie seconde.

Les Protocoles donnant des résultats comportent souvent un traitement d'entretien (soit chimiothérapique, soit radiothérapique) venant fausser les chiffres.

Le Protocole MOPP est le plus anciennement utilisé. C'est l'Equipe du NCI (202) qui a les reculs les plus longs, 14 ans maintenant, et un nouvel article est venu faire le point après trois autres publiés en 1970 (47), 1972 (48) et 1976 (49).

Il s'agit d'une série de 161 malades, mais dont certains reçurent un traitement ultérieur, chimiothérapie d'entretien, radiothérapie localisée. D'autres avaient reçu des thérapeutiques antérieures.

- Il s'agissait, pour la majorité de stades III et IV. 137 malades étaient des formes B.

32 % des malades ont rechuté (soit 52 malades). Parmi les facteurs influençant les rechutes on note, que les femmes semblent plus rechuter que les hommes, mais la différence n'est pas significative (40 % contre 28 %).

- Surtout, les malades présentant initialement des signes cliniques d'évolutivité (malades B) rechutent plus, les malades sans signes cliniques d'évolutivité (36 % de rechutes contre 8 %).

En revanche, à l'intérieur des malades classés B, le stade III ou IV n'a pas eu d'incidence.

- L'Etude des rechutes en fonction du grade histologique apporte, aussi, des résultats un peu surprenants ; en effet, on s'aperçoit que 42 % des formes scléro-nodulaires (grade 2) ont rechuté, contre seulement 31 % des groupes à cellularité mixte, 19 % de type à déplétion lymphocytaire et 0 % pour les 4 malades à prédominance lymphocytaire.

La différence n'est néanmoins pas significative entre les grades 2 et 3.

Cette remarque est intéressante, et on peut la rapprocher de la relative chimio-résistance (toujours après MOPP, mais 3 cures seulement) des mêmes grades 2 constatés par BAILLET (7).

L'Etude des rechutes (202) est spécialement intéressante, d'autant que l'Equipe du NCI s'est efforcée d'obtenir la preuve histologique de la rechute à chaque fois que cela était possible (47).

Quasiment tous les malades (92 %) ont rechuté dans une aire déjà touchée lors du diagnostic initial.

71 % des malades n'ont rechuté que dans une ou plusieurs des aires initialement envahies, 21 % ayant rechuté aussi dans une nouvelle aire.

Parmi les malades ayant rechuté dans des aires déjà initialement envahies, les 3/4 ne présentaient de rechutes que ganglionnaires ; le dernier quart présentait des rechutes, soit viscérales pures, soit viscérales et ganglionnaires. Enfin, parmi les 11 malades sur 52 (21 %) ayant rechuté à la fois dans un territoire déjà concerné et un nouveau territoire, ce furent souvent pour les nouvelles aires des extensions en territoire contigu à des territoires initialement envahis (3 nouvelles localisations ganglionnaires sur des aires contigus, 5 nouvelles rechutes viscérales d'aires ganglionnaires primitivement envahies et ayant elles-mêmes récidivé à la rechute). Seuls 3 malades sur ces 11 rechuteront dans des territoires nouveaux. 3 fois ce furent des rechutes dans des aires adjacentes à des aires initialement envahies, avec il est vrai une récidive locale dans un autre territoire.

Enfin, seuls 4 malades (8 %) rechutèrent uniquement dans des territoires nouveaux. 3 fois ce furent des rechutes dans des aires adjacentes à des aires initialement envahies, mais n'ayant elles-mêmes pas récidivé.

Les aires ayant récidivé furent surtout le médiastin, les aires para-aortiques, sus-claviculaires gauches et ilio-inguinales.

Une conclusion semble se dégager de cette étude.

L'éventuel intérêt d'une radiothérapie sur des aires primitivement envahies, pour limiter le risque de récidives. Nous y reviendrons.

Une seconde étude a été publiée sur le même sujet en FRANCE par l'Equipe de ST LOUIS (88) ; il s'agissait d'une étude portant sur 226 malades des stades III et IV, essentiellement, non traités auparavant.

Ici encore, ces malades reçurent des traitements d'entretien, tous eurent de la VINBLASTINE mensuelle durant 4 ans ; 59 autres eurent, en plus, une réinduction trimestrielle, 68 une irradiation par grands champs ; cela explique sans doute les différences notables observées avec De VITA, 83 % des malades furent mis en rémission (dont 47 % en rémission complète) mais il y eut 11 décès.

Pour cette Equipe, ni l'histologie, ni la présence ou l'absence de signes cliniques d'évolutivité ne semblent influencer les résultats.

En revanche, l'âge semble un paramètre important, puisqu'après 50 Ans, on obtient 63 % de rémissions, alors qu'avant 89 % des malades sont mis en rémission.

Les rémissions sont aussi de meilleure qualité, puisqu'après 5 ans d'entretien, 49 % des malades de plus de 50 ans mis en rémission le restent, contre 71 % des malades plus jeunes. Enfin, il existe un plateau à partir de la 4ème Année, à 68 % de l'ensemble des malades mis en rémission, et qui dure encore à la 10ème année ; les résultats restent d'autant plus stables que la rémission obtenue a été complète. En cas d'échec de l'induction, 50 % des malades sont morts à un an, et 90 % à trois ans. MOORE cite les mêmes chiffres (132).

Ici encore, dans plus de la moitié des cas, les rechutes ont eu lieu dans des territoires initialement envahis.

Les Auteurs ayant pratiqué pour certains malades des irradiations complémentaires, concluent à l'avantage de cette pratique (sur une série rétrospective).

Enfin, un éventuel traitement antérieur pourrait influencer les résultats du MOPP.

Pour MOORE (132) ni une radiothérapie antérieure, ni une chimiothérapie ne semblent influencer le pourcentage de mises en rémission complète, ainsi que leur durée. Malheureusement, la nature des chimiothérapies antérieures n'est pas précisée ; l'Auteur remarque néanmoins que les 8 malades (sur 81) déjà traités par le MOPP furent tous des échecs.

En conclusion, c'est pour le MOPP que l'on a les résultats

les plus importants.

Le MOPP est une polychimiothérapie capable de mettre en rémission de longue durée environ 50 % des formes diffuses de la Maladie de HODGKIN (Stades III et IV).

A partir de cette combinaison, d'autres combinaisons polychimiothérapiques ont été élaborées, pour en améliorer l'efficacité, et éventuellement, en diminuer la toxicité quoique celle-ci reste dans des normes admissibles.

Actuellement, des essais prospectifs de suffisamment longues durées manquent pour dire si aucun de ces Protocoles est réellement plus efficace.

On manque toutefois de recul pour le savoir, et il faudrait pour en être sûr, monter un essai dont la méthodologie soit rigoureuse. Notamment, il faudrait faire un essai qui exclut tout traitement d'entretien, ce qui ne va pas sans poser des problèmes d'éthique.

Quoiqu'il en soit, on dispose maintenant de suffisamment d'éléments pour affirmer que la polychimiothérapie est définitivement supérieure à la monochimiothérapie quand il s'agit d'éradiquer la Maladie de HODGKIN.

II - NOS RESULTATS (Série 3)

La troisième série de malades comprend 24 malades vus à partir de 1973.

Leur bilan a été semblable à celui des malades de la série précédente.

- Diagnostic assuré par une biopsie ganglionnaire, lymphographie, radiographies pulmonaires complétées en cas de doute par des tomographies, numération formule et vitesse de sédimentation ; bilan hépatique comportant une électrophorèse des protéines, complétée pour les malades les plus récents, par une immuno-électrophorèse sang et urines, un dosage du cholestérol, des transaminases, des phosphatases Alcalines et de la bilirubine, enfin un myélogramme, remplacé par une biopsie de moelle seulement pour nos malades les plus récents.

Tous les malades inclus dans cette série ont eu une bopsie ganglionnaire, et tous sauf un seul, ont eu une lymphographie.

Le seul malade n'ayant pas eu de lymphographie était le stade IV de la série. Il s'agissait d'une forme à début mésentérique diagnostiquée à la laparotomie exploratrice.

Deux autres malades ont eu une laparotomie pré-thérapeutique, le premier pour un purpura thrombopénique, le second pour une lacune scintigraphique à la cartographie splénique.

Ces deux malades avaient une lymphographie normale. Les 2 rates étaient atteintes par le processus Hodgkinien, et le second malade présentait une atteinte ganglionnaire latéro-vertébrale malgré sa lymphographie normale.

Quant au premier malade, nous avons déjà dit que la splenectomie avait guéri son purpura thrombopénique.

- Répartition des Malades -

Ce groupe de 24 malades comprend 11 femmes pour 14 hommes. Il y a 11 formes localisées (4 stades I cliniques et 7 stades II cliniques) contre 13 formes généralisées (dont 12 stades III).

- 18 malades ont moins de quarante ans, 6 sont plus âgés. L'âge au diagnostic était de 31, 3ans, la médiane était à 28 ans, les deux âges extrêmes sont de 7 et 58 ans.
- Quatre malades seulement avaient des signes cliniques d'évolutivité (formes B), les 20 autres étaient sans signes cliniques d'évolutivité (formes A).
- Enfin, histologiquement, il y a 8 grades 1, quatre grades 2, 11 grades 3 et 1 grade 4.
On est tout de même intrigué par le grand nombre de grade 1, dont l'un d'ailleurs, à présentation cervicale haute gauche pourtant, a fait très rapidement une rechute sous-diaphragmatique ayant nécessité une laparotomie.

- Le Protocole Thérapeutique -

- Le Protocole Thérapeutique -

Les traitements ont été décidés individuellement pour chaque malade.

Sans insister dans tous les détails, les idées directives ont été les suivantes :

Les formes localisées (I et II) ont reçu une irradiation élargie, en forme de mantelet ou de "y" renversé, par grands champs pour la plupart des malades. En cas de présence de signes cliniques d'évolutivité ou en cas de grade histologique 3 ou 4, les malades avaient une association radiochimiothérapique, avec les mêmes champs, mais 6 cures de MOPP.

Lorsqu'ils étaient B on commençait par trois cures de MOPP, on faisait ensuite la radiothérapie, puis on terminait les trois cures de polychimiothérapie.

- Les Stades III-

Deux étaient B ; les neuf autres étaient A.

Néanmoins la plupart des stades III ont eu une polychimiothérapie, puis soit après 3 cures, soit parfois après achèvement du MOPP, une radiothérapie, incluant un mantelet et une barre lombaire.

Un seul de ces malades n'a eu qu'un KAPLAN total ; (il s'agissait d'un grade histologique 1) et deux autres un mantelet et une barre lombaire.

Un des deux malades B au eu une polychimiothérapie associée à une irradiation lymphoïde totale.

Aucun de nos malades n'a eu d'irradiation splénique.

- Les Résultats -

Certes, pour cette troisième série, le recul est encore court, puisque le malade le plus ancien a environ quatre ans et demi de recul.

Néanmoins les progrès sont assez nets par rapport aux deux séries antérieures.

A 42 mois, la survie est à 75% des malades (6 malades sur 8 - depuis la fin de cette étude un seul malade parmi ceux figurant dans cette série est décédé, une dizaine ont été introduits.

En ce qui concerne les rechutes, il existe là aussi un progrès, puisque globalement 40% des malades (4/10) ont rechuté à 42 mois.

Il n'y a néanmoins pas de différence avec les malades de la série 2 (64% de rechutes à 42 mois - 18 malades/28). Nous n'avons pas comparé les survies des formes localisées et des formes généralisées à l'intérieur de la série, car le recul est trop faible et le nombre de malades trop petit.

Il y a eu deux décès, le premier est un stade II grade 4, décédé 4 mois après le diagnostic d'une rechute parenchymateuse pulmonaire, juste à la fin de l'irradiation.

Le second est le stade IV, décédé 36 mois après le diagnostic d'une récurrence abdominale et pulmonaire.

En ce qui concerne les rechutes des formes localisées et celles des formes généralisées ici encore, il y a trop peu de malades pour que les comparaisons aient une valeur quelconque.

Seuls 3 malades ont rechuté, les deux mentionnés ci-dessus et une troisième, déjà mentionnée qui a fait au bout de 13 mois, une récurrence sous-diaphragmatique après une présentation sus-diaphragmatique cervicale haute initiale, ce qui laisse un doute sur l'histologie. (grade 1).

De la même façon, il n'a pas été possible, en raison du trop petit nombre de malades, et surtout du recul trop court, d'étudier l'influence de l'histologie, de la présence ou de l'absence de signes cliniques d'évolutivité, de l'âge ou du sexe sur le pronostic (survie globale ou durée de la première rémission).

En revanche, des comparaisons sont possibles d'une série à l'autre.

Nous avons comparé les résultats de la série 2, contre ceux de la série 3. Les résultats sont intéressants ; mais là encore rappelons qu'il s'agit de comparaisons faites de façon rétrospectives, sur des séries non randomisées, ce qui retire un peu d'intérêt à ces comparaisons.

Nous avons comparé les survies et les durées des premières rémissions de la série 2 et 3.

- Globalement, les groupes sont comparables pour la répartition en stades I + II d'une part, en stades III + IV d'autre part, pour les âges (moins de 40 ans et plus de 40 ans), pour le sexe, pour les signes cliniques d'évolutivité (A et B) (bien que pour ce critère, il y ait un biais à la limite de la significativité statistique, en faveur de la troisième série, qui comporte 20 stades A sur 24 malades, contre 13 sur 24 à la série 2).

Les Résultats

On remarque qu'il n'existe pas de différence, tant pour les survies, que pour les durées de premières rémissions, quand on compare les séries 2 et 3 globalement.

En revanche, les résultats changent si l'on s'intéresse uniquement aux formes généralisées (stades III et IV). On voit alors une différence significative apparaître pour la durée de la première rémission, en faveur de la troisième série, et ce malgré le petit nombre de malades et le faible recul. La différence existe à partir du 18^e mois, et persiste jusqu'au 42^e mois, date du recul maximum dans la 3^e série.

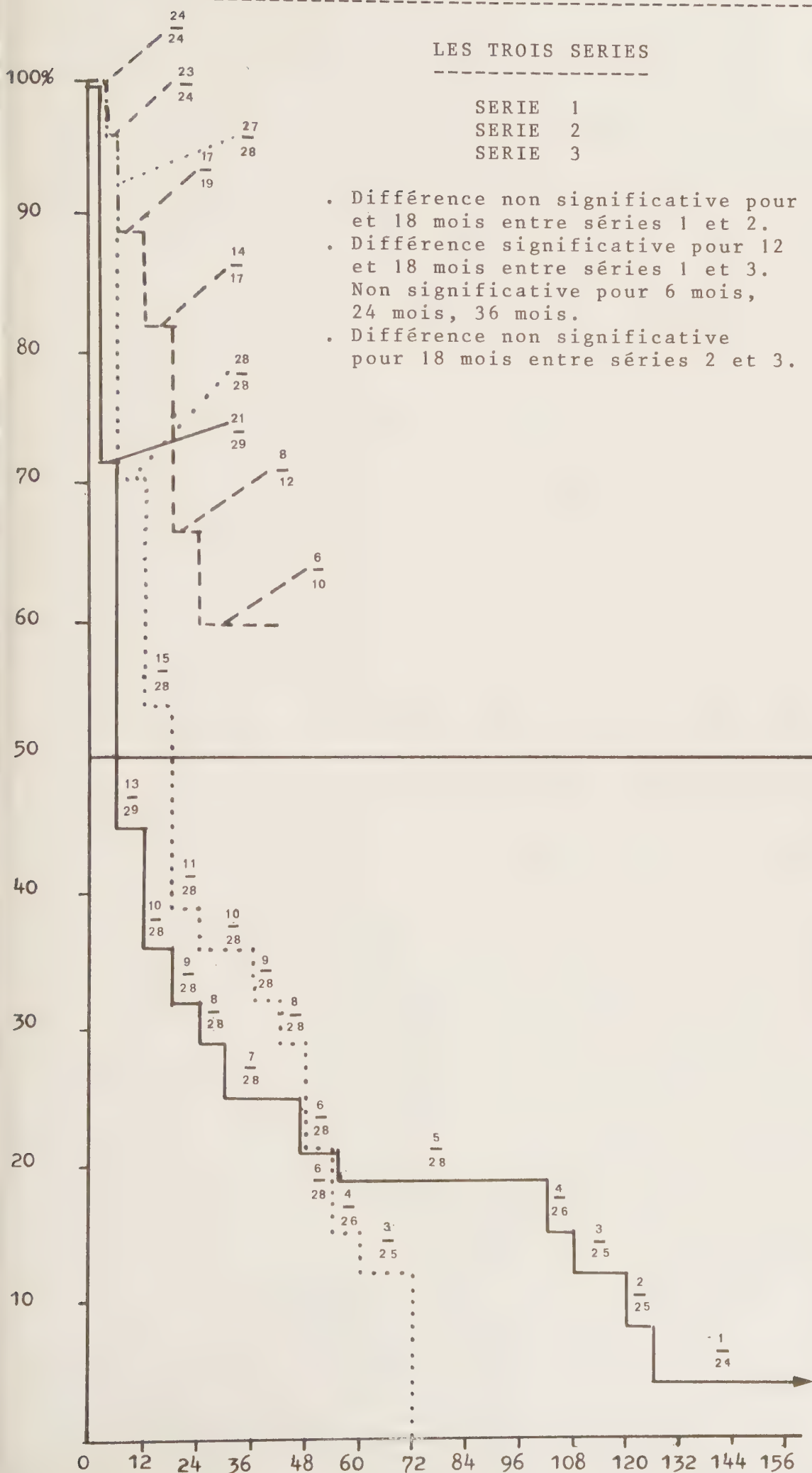


DUREES DE PREMIERES REMISSIONS - COMPARAISON ENTRE

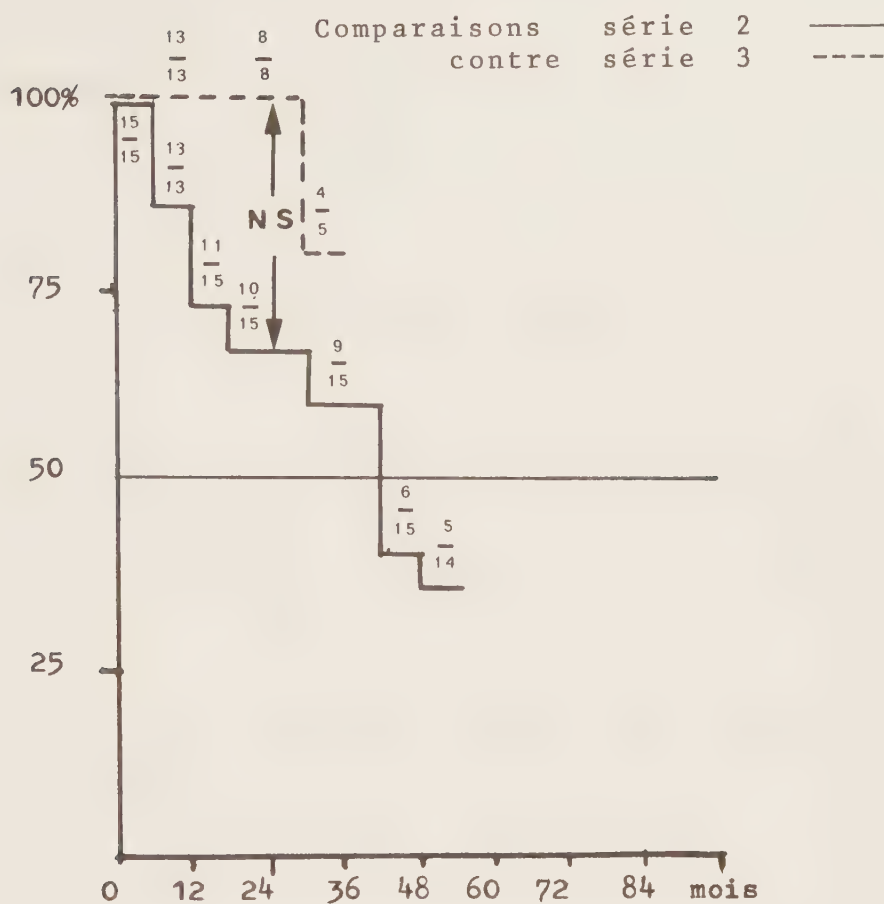
LES TROIS SERIES

SERIE 1
 SERIE 2
 SERIE 3

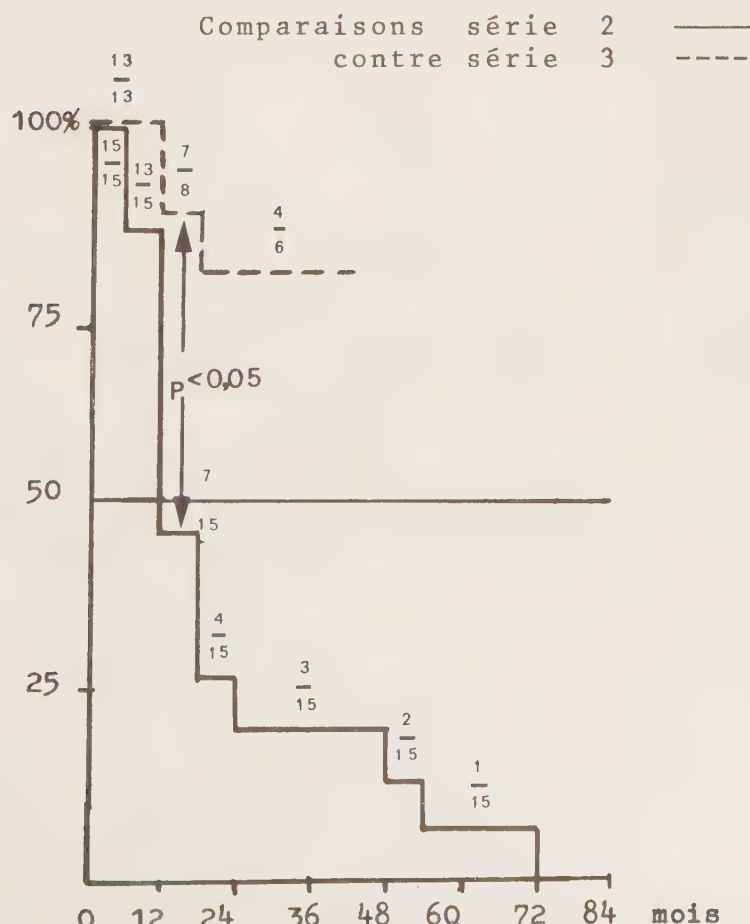
- Différence non significative pour 12 et 18 mois entre séries 1 et 2.
- Différence significative pour 12 et 18 mois entre séries 1 et 3. Non significative pour 6 mois, 24 mois, 36 mois.
- Différence non significative pour 18 mois entre séries 2 et 3.



DUREES DE SURVIE DES STADES III + IV



DUREES DE PREMIERES REMISSIONS DES STADES III + IV



Toutefois cette différence n'est pas retrouvée pour les survies des malades ; deux raisons peuvent expliquer cette différence entre survie et durée de la première rémission. Soit un recul trop court encore une fois, soit l'existence d'un bontraitement pour les rechutes - rappelons néanmoins le biais favorable dans la série 3 des formes A.

- Cette différence retrouvée pour les formes III et IV entre série 2 et série 3 n'existe pas pour les formes localisées, que ce soit pour les survies ou pour les durées de premières rémissions.

Peut-être peut on trouver ici encore une raison dans le recul trop court, spécialement pour cette série où il est réellement très court.

- En revanche, il n'y a aucune différence entre les mêmes séries 2 et 3 si on s'intéresse aux sous-groupes masculins et féminins, aux sous-groupes histologiques, à l'absence de signes cliniques d'évolutivité (les calculs pour les formes B n'ont pu malheureusement être faits en raison du trop petit nombre de formes B dans la 3^o série) ou au sous-groupes des malades âgés de moins de 40ans ou de plus de 40 ans.

III - L'EVOLUTION DES IDEES THERAPEUTIQUES DANS LES STADES LOCALISES

1) Les premiers essais randomisés.

Rappelons que VERA PETERS (150) publie 40% de survie à 5 ans pour tous ses cas vus en 1928 et 1954.

Mais, si on ne s'intéresse qu'aux formes localisées, elle enregistre pour ces stades I 71% de survies à 5 ans, et pour ses stades II 88% de survies à 5 ans lorsqu'ils sont A, mais 22% lorsqu'ils sont B.

La classification qu'elle utilise n'est pas celle d'ANN ARBOUR, puisque les stades II sont les formes touchant uniquement deux aires ganglionnaires adjacentes.

A partir de 1960, elle a utilisé la technique de KAPLAN, et note (152) que ses résultats se sont améliorés - survie à 5 ans un peu supérieure à 60%, toujours tous cas confondus.

C'est KAPLAN qui le premier va commencer des essais randomisés. On va ainsi pouvoir établir de façon définitive certains dogmes, qui même maintenant, restent pour l'essentiel valables.

Son premier essai (104) concernera les stades I et II A et B débuté en 1962, il randomise une radiothérapie sur les seules aires ganglionnaires, contre une irradiation incluant les aires envahies et les aires adjacentes.

Les doses sont hautes (4 400 r/T en 4 semaines). Les malades ont tous eu l'exploration pré-thérapeutique classique, y compris la lymphographie. Mais la laparotomie systématique n'ayant été introduite à STANFORD qu'en 1968, la plupart des malades y ont échappé. Par ailleurs, la conception d'irradiation élargie a elle-même varié, puisqu'initialement, l'aire lombo-aortique n'était considérée comme une aire adjacente, de la seule aire médiastinale.

La conséquence principale est que ces malades présentant une atteinte sus-claviculaire ou cervicale n'ont pas eu d'irradiation lombo-aortique. Ainsi, l'irradiation des aires adjacentes n'était elle pas réellement totale.

. Ce premier essai montre qu'il existe un avantage significatif en faveur du traitement par irradiation élargie. Il faut, toutefois, nuancer cette affirmation, car l'avantage n'est significatif que si l'on considère le pourcentage de première rémission à 5 ans.

En revanche, si on se contente, comme critère d'appréciation, de la seule survie, il n'y a pas de différence significative entre les 2 schémas thérapeutiques.

Mais KAPLAN fait deux remarques importantes :

D'abord, si on sépare les formes avec signes généraux des autres (B contre A), la différence persiste alors, même pour les survies en faveur de la radiothérapie élargie, pour les formes I et II B.

Ensuite, les rechutes en territoires sous-diaphragmatiques ont été nombreuses, spécialement, pour les formes dont l'irradiation sous-diaphragmatique n'avait pas été faite.

Or, à cette époque, les aires lombo-aortiques étaient encore considérées comme une aire adjacente de la seule aire médiastinale.

On sait que maintenant cette conception était faussée et ultérieurement dans un second essai, toutes les formes comprenant des localisations cervico-sus-claviculaires ou axillaires, reçurent une irradiation lombo-aortique, et pour les hommes, une irradiation pelvienne quand elles étaient tirées, irradiation élargie.

Dans ce second essai concernant uniquement les formes I et II

(KAPLAN considérant la question réglée en faveur de l'irradiation élargie pour les formes I et II), l'Ecole de STANFORD a montré la supériorité de l'irradiation élargie dans les formes I et II A, sur l'irradiation localisée ; mais là encore, uniquement pour les rechutes et non pour la survie.

La principale raison pour expliquer cette apparente contradiction est l'apparition d'une thérapeutique efficace dans le traitement des rechutes, le MOPP comme le souligne GLATSTEIN (71).

Une autre remarque importante tient au fait que beaucoup de ces rechutes sont survenues dans le territoire lombo-aortique, alors même que la plupart (80 %) de ces malades avaient une laparotomie négative.

On peut en conclure que la négativité de la laparotomie ne constitue, du moins aux yeux de KAPLAN, un argument insuffisant pour ne pas traiter ces aires ganglionnaires. Mais à postériori, on peut se demander, maintenant que l'on dispose de thérapeutiques de rechange en cas de rechute, si cette attitude est toujours défendable, et si une laparotomie négative ne dispenserait pas de l'irradiation sous-diaphragmatique. On verra plus loin qu'on ne dispose pas de réponse définitive à cette question.

Cet essai confirmait une impression que KAPLAN avait déjà eue, dans une étude rétrospective sur la supériorité de l'irradiation des aires adjacentes par rapport à l'irradiation des seules aires envahies dans les formes localisées (96).

Une étude coopérative Américaine beaucoup plus récente confirme les résultats de KAPLAN (38).

Commencée en 1967, close en 1973, elle concerne 467 formes localisées et compare l'irradiation élargie à l'irradiation des seules aires envahies ; les Auteurs ne notent aucune différence entre les deux techniques thérapeutiques (78 % de survies à 5 ans) -

Les mêmes constatations restent vraies si on s'intéresse aux stades I pris séparément, ou aux stades II pris séparément eux aussi, et il n'y a pas non plus, globalement de différence entre les stades I et les stades II. De façon plus surprenante, les constatations de KAPLAN concernant les plus mauvais résultats des formes B lorsqu'on les traite de façon limitée ne sont pas confirmées.

En revanche, l'avantage de la radiothérapie élargie réapparaît lorsqu'on s'intéresse aux rechutes. L'ensemble des malades en ayant bénéficié rechutent significativement moins que les malades traités de façon restrictive, à partir des 18 mois suivant le diagnostic

Cette étude dégage aussi des facteurs de pronostic (âge, histologie favorable).

Dans cette série, la radiothérapie élargie comportait, avant 1969 un "mantelet" pour les malades se présentant avec une forme sus-diaphragmatique sans atteinte médiastinale. Une irradiation lombo-aortique était faite en cas d'atteinte médiastinale.

Après 1969, la notion de contiguïté entre aires supra-claviculaire et lombo-aortique étant admise, tous les malades tirés radiothérapie élargie reçurent une irradiation lombo-aortique et splénique, comme dans le 2ème essai de STANFORD concernant les formes I et II A.

Une troisième étude publiée en 1970 (JOHNSON) (90)

aboutit à des résultats un peu différents. Elle comparait l'irradiation ganglionnaire totale (irradiation de toutes les aires ganglionnaires sus et sous-diaphragmatiques ainsi que de la loge splénique) à une irradiation "limitée" (non pas les aires envahies, mais le mantelet en cas d'atteinte sus-diaphragmatique, plus les aires lombo-aortiques en cas d'atteinte médiastinale, ou Y renversé, en cas d'atteinte sous-diaphragmatique.) -

Cette étude est la seule qui ait montré un avantage pour la radiothérapie élargie, jugée sur la survie à 5 ans. Que ce soit pour les malades A grades histologiques 1, 3 ou 4, ou pour les malades B. Seuls les malades I et II A grades 2 n'ont pas bénéficié de l'irradiation ganglionnaire totale dont JOHNSON montrait par ailleurs que la tolérance était satisfaisante.

Bien qu'il y ait finalement peu d'études ayant montré la supériorité des irradiations élargies en termes de survies, il semble que cette notion reste justifiée.

En effet, tant que les résultats des traitements des formes localisées de la maladie de HODGKIN n'avoisineront pas les 100%, et que le pronostic des rechutes reste simplement moyen, il semble préférable d'utiliser le traitement qui a le plus de chances d'éradiquer du premier coup la maladie. Le critère essentiel n'est donc pas la survie à cinq ans, mais bien les rechutes. Les 3 études mentionnées étant toutes concordantes sur ce point, la radiothérapie élargie doit être préférée.

Nous verrons plus loin que le pourcentage de malades sans rechute à 5 ans avoisine maintenant les 90%. Les premiers essais incluant des irradiations limitées pour ces stades ont commencé.

Toutefois, le problème qui se pose est de savoir quelle radiothérapie proposer !

Mantelet pour les formes sus-diaphragmatiques, mantelet plus une barre lombo-aortique, ou irradiation ganglionnaire totale.

2 - L'importance des Facteurs Pronostiques

La encore la réponse est complexe, et une analyse détaillée des différents facteurs pronostiques est nécessaire.

Il faut tenir compte de nombreux facteurs.

D'une part, on sait que certains facteurs ont, eu là une importance pronostique favorable ou défavorable, les principaux pour les formes localisées sont la présence ou non de signes d'évolutivité, le grade histologique, certaines présentations, et à un degré moindre l'âge et le sexe.

On peut donc raisonnablement se demander si en fonction de la présence d'un ou plusieurs de ces facteurs, le traitement ne pourra pas être modulé.

D'autre part, il faut garder à l'esprit la notion que la radiothérapie est un traitement localisé.

Il est théoriquement au moins un traitement inadapté si on admet que certains de ces stades localisés I et II, peuvent être en réalité des formes généralisées occultes présentant une atteinte en dehors des zones irradiées.

Ces derniers nécessiteront une chimiothérapie. Une bonne façon d'appréhender ce problème est d'analyser les modes de rechutes.

a- L'Influence des signes cliniques d'Evolutivité.

C'est encore KAPLAN (104) qui entrepris une étude sur les formes I et II avec signes d'évolutivité (I et II B).

Il s'agissait d'une étude prospective qui fut entreprise en 1968, après les résultats de la précédente, montrant l'avantage tant pour les rechutes, que pour les survies à 5 ans, d'une thérapeutique radiothérapique par champs élargis, sur une thérapeutique par aires cliniquement envahies.

Il s'agissait de comparer pour ces formes l'irradiation de toutes les aires ganglionnaires (Total nodal irradiation) selon des modalités déjà vues, supplémentée ou non par une polychimiothérapie (celle qui fut choisie fut le MOPP "MUSTARD, ONCOVIN, PROCARBAZINE et PREDNISONE") déjà vue, elle aussi.

Là encore, les Auteurs obtinrent une nette amélioration par la chimiothérapie (100 % de survies, et même de rechutes jusqu'à 3 ans), par rapport aux malades soumis à la radiothérapie seule, dont 29 % rechutèrent.

Il faut néanmoins remarquer qu'étant donné le peu de malades entrés dans cette étude, aucune différence n'est significativement valable.

D'ailleurs, deux ans plus tard, KAPLAN (105) ne recommande pas, formellement, la polychimiothérapie après l'irradiation lymphoïde totale de ces stades I et II B.

A l'opposé, d'autres Auteurs (TEILLET) (183) ont proposé une attitude beaucoup moins lourde, puisque la radiothérapie et la chimiothérapie étaient toutes les deux très allégées.

En effet, les malades qui n'ont pas subi de laparotomie exploratrice, ont reçu une irradiation en mantelet ou en "Y" renversé, suivant leur présentation (sus ou sous-diaphragmatique), précédée par une cure de MOUTARDE A L'AZOTE (5 jours à 0,1 mg/kg et par jour) et 3 ans de VINBLASTINE (Une injection usuelle de 0,2 mg/kg) -

On constate que les résultats sont moins bons que ceux de KAPLAN, mais restent excellents.

95 % de survies à 5 ans, pour les Formes I A, 77 % pour l'ensemble I B et II B -

En ce qui concerne les rechutes, les formes I Aa ont rechuté pour moins de 10 % à 5 ans, mais les formes I Ab ne sont qu'à 60 %, les formes II A, aussi, alors que les formes B (I et II) sont à peine à 50 %.

Il faut insister sur le fait qu'il est aléatoire de comparer, du moins finement, les résultats de publications différentes. En effet, la méthodologie, les critères d'évolution, la méthode de décompte des temps, les interprétations anatomo-pathologiques, les recrutements des populations diffèrent forcément. Nous donnerons donc les résultats qu'à titre indicatif.

Sur cette étude, non randomisée, les Auteurs concluaient en 1974, que pour une irradiation localisée telle qu'elle est pratiquée, la chimiothérapie doit être intensifiée, la mono-chimiothérapie semblant insuffisante, spécialement pour les Stades B.

Un essai coopératif assez voisin du précédent, a été mené dans le cadre de l'E.O.R.T.C. (189) et a conclu à la supériorité d'une chimiothérapie d'entretien par 2 ans de VELBE. Mais, là encore, d'une part les résultats globaux sont moins bons que ceux de KAPLAN, même dans la série ayant eu une monochimiothérapie d'entretien (37 % de rechutes, globalement), d'autre part, les rechutes se sont faites surtout en territoire ganglionnaire non irradié ou en territoire extra-lymphatique.

En revanche, il n'a pas été observé dans cette série d'influence néfaste du facteur B. TUBIANA remarque néanmoins que la V.S. supérieure à 70 mn à la 1^o Heure est un mauvais pronostic. Il s'agit d'un facteur classique, toujours retenu au moins en FRANCE (MATHE en fait même un critère de classification en Forme B), que curieusement, les Anglo-Saxons continuent de négliger.

De ces trois essais, on peut conclure que les formes localisées B nécessitent un traitement plus énergique que les formes localisées sans signes généraux d'évolutivité (Forme A)

D'autre part, en analysant les rechutes d'une partie des malades de l'ESSAI de l'E.O.R.T.C. (189) on remarque que les rechutes se font essentiellement, soit en territoire lymphatique non irradié, soit en territoire extra-lymphatique.

Même si la VINBLASTINE diminue significativement, le taux de rechutes en territoire ganglionnaire non irradié, il est clair que cette mono-chimiothérapie n'est pas suffisante pour stériliser les lésions occultes lymphoïdes non irradiées d'un certain volume. Quand, on sait que ces malades n'ont pas été laparotomisés, et que précisément, les formes B sont celles pour lesquelles les chances d'avoir une laparotomie positive sont les plus grandes, on peut valablement se demander s'il n'existait pas chez ces malades, ayant rechuté, des lésions sous-diaphragmatiques (ou viscérales) occultes ayant échappé à la lymphographie.

Nous verrons plus loin comment on peut apporter certains éléments de réponse à cette question.

b- Histologie - Evolution du Concept de l'Histo-pronostic

Le Grade Histologique intervient aussi dans les résultats

bien qu'à un degré moindre que le critère précédent, toujours dans ces formes localisées. TEILLET note (183) que les grades 4 rechutent beaucoup, mais il s'agit, répétons-le, d'une série sans laparotomie pré-thérapeutique, et traitée par mono-chimiothérapie. Ici encore, on peut se demander si la lymphographie seule n'a pas laissé échapper des localisations sous-diaphragmatiques occultes que la laparotomie aurait décelées.

Pour TUBIANA (189) il existe pour sa série traitée de façon assez similaire à la précédente, une relation entre bon pronostic et grades histologiques 1 et 2 (les bonnes formes "histologiques"). Là encore, on peut faire une rapprochement avec le résultat des laparotomies moins souvent

Il faut aussi souligner, avec BAILLET, la grande radio-sensibilité des formes scléro-nodulaires (7) qui semblent, à l'inverse, relativement résistantes à la polychimiothérapie.

Ainsi en 1975, l'Ecole de STANFORD (105) semble tenir compte de l'histologie, puisque KAPLAN considère que les formes histologiques à prédominance lymphocytaire ou à sclérose nodulaire (grade 2) ne justifient pas de la chimiothérapie, alors que les autres (cellularité mixte et déplétion lymphocytaire) nécessitent toujours une chimiothérapie complémentaire. Toutefois, dans des publications plus récentes, plusieurs écoles ne font plus mention du pronostic histologique ; c'est notamment le cas de l'Ecole de STANFORD, qui, dans ses essais en cours n'en fait plus mention. L'Ecole de Saint LOUIS semble suivre la même voie. (185).

FULLER (62) a publié des résultats sur 90 stades I et II, tous à laparotomie négative.

Ces malades ont été traités par radiothérapie seule ; les uns ont eu une radiothérapie élargie (mantelet + barre lombaire), les autres ont reçu une irradiation seulement sur les aires cliniquement envahies et les aires adjacentes, mais sans englober systématiquement toutes les aires sus-diaphragmatiques ou lombaires. Il n'y a pas eu de randomisation. Les aires atteintes ont reçu 4000 r, les aires adjacentes entre 3000 et 3500 r. La survie (estimée) à cinq ans est de 96%. Les auteurs remarquent que les différences entre les taux de rechutes selon les différents grades histologiques ne sont pas retrouvées. En effet, les trois sous-groupes de malades ayant été classés histologiquement grades 1, 2 et 3 ont des durées d'évolution sans rechute comparables. Les chiffres sont respectivement de 25%, 30%, 15%. L'influence d'un traitement élargi ou limité n'est pas significative. Il n'y avait qu'un seul grade histologique à déplétion lymphocytaire, ce qui ne permet pas de conclusion pour ce type.

Ces auteurs concluent, que les thérapeutiques classiquement recommandées et tenant compte du mauvais pronostic des grades histologiques 3 sont sans doute caduques si on laparotomise ces malades. Cela est surtout vrai pour les stades II ou ces auteurs ont observé 72% de survie à 5 ans contre seulement 27% pour des malades respectivement de grades 2 et 3, mais dont le bilan n'avait comporté qu'une lymphographie. Il est vrai que les taux de rechutes rapportés dans cette série restent moyens (il s'agit de chiffres estimés à 5 ans).

On peut donc se demander, si la tendance actuelle, qui consiste à limiter les traitements radiothérapiques des formes localisées de maladie de HODGKIN ne nécessite pas une laparotomie préalable. Une alternative serait de se dispenser de la laparotomie, mais sous couvert d'une polychimiothérapie systématique.

Dans l'analyse des rechutes présentée par l'Ecole de STANFORD (194), WELLER ne trouve aucune différence entre les taux de rechutes des grades 2 et des grades 3, sur des malades tous initialement laparotomisés. En revanche, les grades 1 rechutent peu (18%), alors que les formes à déplétion lymphocytaire rechutent beaucoup. Comme le font remarquer BEARMAN et RAPPAPORT (11) les grades 4, sont très souvent associés à d'autres critères de mauvais pronostics

Ce sont des hommes pour 75%, l'âge moyen est de 48 ans, et surtout beaucoup de formes se présentent avec des signes généraux, expliquant sans doute la fréquence des extensions à distance.

En conclusion, il semble que pour la majorité des malades, c'est à dire ceux qui présentent un grade 2 ou 3, et peut-être aussi pour les grades 1, il n'y a pas de différence dans le taux de rechute, à condition que ces malades soient laparotomisés.

Le classique histo-pronostic, pour ces formes localisées, tiendrait donc surtout au fait que les chances de trouver une atteinte sous-diaphragmatique sont plus grandes pour les "mauvais" grades histologiques.

Les notions d'histopronostic ayant été établies avant l'ère des laparotomies systématiques, on peut penser qu'une des raisons de leur mise en évidence tenait au fait que des lésions occultes sous-diaphragmatiques méconnues expliquaient les de ces mauvais grades histologiques.

c- L'Influence des Présentations.

- . En 1966, PAPILLON remarque la localisation médiastinale semble être un facteur de bon pronostic. Il note en effet que parmi 12 malades ayant survécu plus de 10 ans sans rechute, 9 présentaient initialement une localisation médiastinale antéro supérieure (146).
- . On a déjà vu comment la pratique des laparotomies systématiques a permis pour la majorité des auteurs, de remarquer que l'atteinte médiastinale s'accompagnait d'un nombre moins élevé de laparotomies positives, et comment on peut expliquer par la physio-pathologie ces différences.
- . Cette influence favorable de l'atteinte médiastinale a été confirmée par FULLER (61), du moins dans les stades II. Le traitement n'était que radiothérapique, certains malades ayant été traités par champs étendus, d'autres par champs limités aux aires cliniquement envahies. L'auteur constate que les malades ayant une présentation médiastinale initiale (sans autre précision) ont un pourcentage de survie à cinq ans significativement supérieur à celui des malades sans atteinte médiastinale (74% contre 47 pour les malades les plus anciens de sa série, n'ayant pas eu de lymphographies, 80% contre 64% pour les malades plus récents, ayant eu une lymphographie (au moins)).
- . Pour KAPLAN, en 1975 (105) les formes scléro-nodulaires à présentation purement médiastinale et sans signes cliniques d'évolutivité peuvent être traitées sans irradiation lombo aortique ni chimiothérapie.

En revanche, KAPLAN ne fait jouer la localisation médiastinale pour les autres formes, qu'un rôle très minime.

- Deux autres présentations doivent être individualisées car elles semblent très particulières et de bon pronostic.
- L'une est la présentation cervicale haute isolée, de forme histologique scléro-nodulaire ou à prédominance lymphocytaire, si elles sont sans signes cliniques d'évolutivité (formes A).

Pour beaucoup d'auteurs (KAPLAN 105) il s'agit de formes très localisées de bon pronostic, ne nécessitant qu'une irradiation localisée, sans irradiation médiastinale même, mais incluant l'anneau de WELDEYER.

- Une autre forme est la présentation inguinale pure (sans atteinte ni abdominale, ni lombo-aortique). Là encore, certains, si l'histologie est favorable, sont partisans de ne faire qu'une irradiation en "y" renversé (KAPLAN)

En revanche, d'autres pensent qu'il s'agit d'une forme de mauvais pronostic (REVOL 159).

- Quant à l'âge et au sexe, s'ils ont une certaine valeur pronostique (PAPILLON 146) il faut remarquer qu'ils sont corrélés aux facteurs cités ci-dessus (TUBIANA 187). Quoiqu'il en soit, on sait que la femme a un meilleur pronostic que celui de l'homme, et que les sujets jeunes, dont l'âge est inférieur à quarante ans, ont un meilleur pronostic que les sujets plus âgés.
- Enfin, KAPLAN (100) avait remarqué que dans les formes localisées sus-diaphragmatiques, il s'agissait de malades non laparotomisés, n'ayant pas eu d'irradiation prophylactique lombo-aortique (c'est à dire à l'époque, toutes les formes sus-diaphragmatiques n'incluant pas le médiastin). Le pourcentage de rechute lombo-aortique était important, que les formes soient A ou B. Des constatations identiques ont été faites par des équipes, certaines recommandant la laparotomie exploratrice pour cette raison (TEILLET 185)

3 - La Conception du Traitement des Formes Localisées.

On va, compte-tenu des notions que l'on vient d'exposer, dégager une conception du traitement des formes localisées qui intègre deux méthodes.

- D'une part, un traitement "de base". C'est le traitement des zones envahies ; dans la plupart des cas, il comprend l'irradiation de toutes les aires d'un même côté du diaphragme, parfois moins. Ce traitement est donc déjà, fait d'un élément curateur sur les aires cliniquement envahies, et d'un élément adjuvant l'irradiation des aires adjacentes.

- D'autre part, d'un traitement "complémentaire", qui varie, en fonction de critères "pronostiques", d'autant plus léger que ces critères pronostiques seront moins nombreux ; il pourra être radio ou chimiothérapique.

a - Le Traitement de base.

Le traitement des maladies de HODGKIN localisées (stades I et II de la classification d'ANN HARBOUR) est alors radiothérapique.

Mis à part quelques rares exceptions, il faut faire un traitement à fortes doses, incluant toutes les aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme ; pour les formes sus-diaphragmatiques ce traitement inclut les aires cervicales, sus-claviculaires, médiastinales et axillaires, en un grand champ ou en petits champs juxtaposés. C'est le cas pour toutes les formes B, et pour la plupart des formes A.

- Pour la plupart des auteurs l'anneau de WALDEYER n'est irradié qu'en cas d'atteinte cervicale haute (KAPLAN 103). Certains (KAPLAN 29) irradient à plus faibles doses, les poumons
- Certaines présentations peuvent nécessiter moins : notamment, la présentation cervicale haute de grade histologique favorable (1 ou 2), s'il s'agit d'un stade I A et peut être une présentation médiastinale isolée, ou une présentation inguinale isolée, toujours s'il s'agit d'un stade I A de bonne forme histologique (KAPLAN 105).

b- Traitement complémentaire.

Nous commencerons par les formes B, pour lesquelles la question semble la moins embrouillée. Ces formes nécessitent sûrement une thérapeutique complémentaire, mais une nouvelle question se pose ici sur sa nature radio ou chimiothérapique, et si elle est radiothérapique quels champs devra-t-on englober.

- Certains sont partisans de la seule radiothérapie.
- Soit une seule irradiation de l'aire épigastrique, en cas d'atteinte sus-diaphragmatique (REVOL 158), étant entendu que ces malades bénéficient d'une lymphographie isotopique. Outre le fait que l'on est pas sûr de l'homogénéité de l'irradiation par endo-curiethérapie lymphatique, ces malades ne reçoivent aucun traitement complémentaire sur d'éventuelles lésions intra-abdominales (et notamment spléniques, dont on connaît la fréquence).
- Soit d'une irradiation des aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques, c'est l'attitude qu'adopte KAPLAN. Là encore on peut faire la même remarque que pour l'attitude précédente, mais tous ses malades sont splénectomisés.

Pourtant, l'Ecole de STANFORD publie d'excellents résultats par cette méthode, puisqu'au bout de 3 ans, 92% des formes I et II B traitées de cette façon sont vivantes (KAPLAN 104) (GLATSTEIN 71).

Ces auteurs remarquent que l'association de 6 cures de MOPP n'apporte pas d'amélioration à la radiothérapie, pour ces formes, même si l'on ne s'intéresse qu'aux taux de rechutes. Toutefois, cette étude ne porte que sur peu de cas, et les auteurs la poursuivent (ROSENBERG 165).

Pour les formes I et II B à présentation sous-diaphragmatique, STANFORD recommande l'irradiation prophylactique de toutes les aires ganglionnaires sus-diaphragmatiques (KAPLAN 105), sans chimiothérapie complémentaire.

D'autres ont suggéré comme traitement complémentaire la chimiothérapie (O'CONNELL 142) : mais trop peu de malades ont été inclus dans l'essai pour conclure.

Actuellement, nos conclusions pour le traitement des stades I et II B se rapprocheraient volontiers de celles de HELLMAN (200). Une radiothérapie en mantelet ou Y renversé suivant le côté du diaphragme atteint va de soi. La nature du traitement complémentaire n'est pas absolument réglée. Certes il est nécessaire et doit être relativement lourd. Mais on a le choix, soit entre la totalisation de l'irradiation, soit la chimiothérapie seule. En tout état de cause, il s'avère que l'association d'une irradiation lymphoïde totale et de 6 cures de polychimiothérapie semble ne pas améliorer les résultats. Comme le pense KAPLAN (165) il s'agit sans doute d'un traitement excessif. L'association dans les formes sus-diaphragmatiques d'une radiothérapie de type mantelet + barre lombaire et polychimiothérapie n'a pas semblé apporter d'amélioration par rapport à la radiothérapie seule (GOODMAN 75). Mais l'essai ne porte que sur un petit nombre de cas.

Le traitement des stades I et II A.

Pour ces formes le problème est encore plus difficile à discuter. Un abord possible est celui de l'examen des facteurs de risque. C'est la voie qu'utilise l'équipe de VILLEFUIF (TUBIANA 189), sur il est vrai des malades non laparotomisés. On se rappelle les différents facteurs pronostiques que ces auteurs retiennent. Sont défavorables, les types histologiques 3 et 4, l'âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin et enfin les formes sans localisation médiastinale.

En revanche, cette équipe ne retrouve pas d'influence défavorable pour les formes B, mais tient la VS supérieure à 50 mm (25%) à la première heure comme un critère péjoratif. Il faut nuancer néanmoins la valeur de ces critères dans la mesure où les différences retrouvées ne sont significatives que pour les rechutes à 3 ans, (mais pas pour les survies) pour le sexe, l'âge et surtout l'histologie.

Il existe ainsi certaines formes I A dont le pronostic paraît très favorable.

- . Les stades I A à présentation cervicale haute ou pré-auriculaire de bonne forme histologique.

KAPLAN les traite par irradiation cervico axillaire, comprenant l'anneau de WELDEYER, mais sans irradiation du médiastin. L'irradiation des aires cervico-axillaires lui paraît même facultative (KAPLAN, management 1975).

- . KAPLAN est optimiste aussi pour les présentations inguinales isolées (à lymphographie et laparotomie négative) justifiable d'une seule irradiation en "y" renversé.

Mais que proposer pour les autres formes I A et II A, qui représentent la majorité des présentations.

- . Un rappel "historique" est intéressant avant d'y voir plus clair.

Le premier essai prospectif fait pour les formes I et II A fut celui de STANFORD, comparant une irradiation sur les seules aires ganglionnaires envahies et une irradiation étendue, aux aires adjacentes, le bilan de ces malades ne comportait de laparotomie. On se rappelle que cet essai n'apporta aucune différence entre les deux séries, mais que les auteurs crurent déceler une erreur de méthodologie parce que les aires lombo-aortiques n'étaient pas considérées comme des aires adjacentes aux aires supra-claviculaires.

Un second essai fut mis en route, comparant la radiothérapie limitée et l'irradiation lymphoïde totale.

L'effet favorable de l'irradiation lymphoïde totale fut évident sur les rechutes (80% de malades sans rechutes à 8 ans dans la série irradiation élargie, mais environ 40% dans la série irradiation limitée).

En revanche, il n'y a aucune différence en ce qui concerne la survie, qui est identique dans les deux séries ;

GLATSTEIN (71) l'attribue à l'arrivée d'une polychimiothérapie efficace, le MOPP, ce qui ne va pas sans ouvrir des perspectives thérapeutiques nouvelles. En effet, l'apparition d'une solution de rattrapage pouvait faire discuter l'allègement des traitements initiaux.

En revanche, il faut noter que la survie à 10 ans entre ces deux essais était passée de 65% à 90%, ce qui reste spectaculaire même si on peut attribuer une partie de ces progrès à la polychimiothérapie de rattrapage.

Une seconde étape est venue ensuite quand plusieurs auteurs se sont demandés, si dans les formes sus-diaphragmatiques, on ne pouvait pas essayer de limiter l'irradiation notamment en excluant l'irradiation pelvienne.

Les raisons invoquées étaient multiples.

D'abord l'apparition d'une polychimiothérapie permettant en cas de rechute un espoir raisonnable de mise en seconde rémission (WELLER 194), ensuite le risque d'autant plus grand d'obtenir une insuffisance médullaire que le volume à irradier va croissant. Il existe d'ailleurs une liaison avec une éventuelle chimiothérapie ultérieure ; plus la réserve médullaire baisse, moins la tolérance hématologique de la chimiothérapie est bonne, et moins les chances de mise en seconde rémission sont grandes. Le risque de stérilité, très important en cas d'irradiation pelvienne malgré les précautions que l'on peut prendre - enfin, le risque de néoplasies secondaires, encore qu'il semble plus grand après association radiochimiothérapique qu'après radiothérapie seule (ARSENEAU 4-5).

Ainsi GOODMAN (74) et GRIFFIN (76) ont publié deux séries où leurs formes I et II A n'ont été traitées par radiothérapie en mantelet et barre lombaire, sans irradiation pelvienne avec irradiation splénique dans la seconde série où il s'agissait de malades non laparotomisés.

Aucun des 2 auteurs n'a observé de rechutes inguinales ou pelviennes après un recul moyen de 4 ans et les résultats globaux semblent bons, 90% des malades survivent sans rechute dans la première série, 92% dans la seconde série.

Dans un essai en cours de l'E.O.R.T.C (189) les résultats préliminaires montrent que dans les stades cliniques I et II, chez des malades laparotomisés, on ne note de récides dans les territoires ilio-inguinaux non irradiés que si il existait un envahissement splénique initial.

Toutefois, les traitements ne sont pas strictement semblables car ces malades s'ils ont tous une irradiation lombaire, ont une bichimiothérapie complémentaire (VINBLASTINE-PROCARBAZINE) en cas de grade histologique 3 ou 4.

D'ailleurs, l'Ecole de STANFORD s'est ralliée à cette idée puisque ses essais les plus récents pour ces formes I A ne comprennent plus l'irradiation pelvienne, même dans les traitements les plus lourds (ROSENBERG 165).

Une autre approche est celle de la chimiothérapie à titre prophylactique.

Deux premiers essais ont été publiés comprenant une monochimiothérapie.

Le premier déjà vu est celui de l'E.O.R.T.C, concernant des stades "cliniques" (I et II A ou B donc sans laparotomie).

Cet essai, déjà ancien comportait deux branches ;

les malades recevaient une irradiation des aires envahies ainsi que des aires adjacentes, sans jamais dépasser le diaphragme, puis dans une seule des branches, ils recevaient une injection hebdomadaire de VINCA-LEUCOBLASTINE. Si la survie est identique dans les deux groupes (environ 70%, il y a moins de rechutes dans le groupe chimiothérapie que dans le groupe témoin (37% contre 57%).

Toutefois, ces résultats ne restent pas excellents, ce qui montre à priori l'insuffisance d'une telle chimiothérapie et la nécessité de recourir à une polychimiothérapie.

La monochimiothérapie réduit, dans cette série, le risque de rechute en territoire ganglionnaire non irradié, alors qu'elle ne diminue ni le risque de rechute en territoire ganglionnaire irradié, ni le risque de rechute extra-lymphatique.

On peut en conclure que les territoires ganglionnaires non irradiés étant dans la majorité des cas les aires sous-diaphragmatiques rétro-péritonéales, visualisées par une lymphographie considérée comme normale. La VINCA-LEUCOBLASTINE d'entretien a pu stériliser des lésions occultes microscopiques.

Un argument indirect va dans ce sens ; en effet on remarque que ce sont les malades de mauvais types histologique qui ont bénéficié de la chimiothérapie, ce qui n'est pas le cas des bonnes formes histologiques. Or, chez ces malades non laparotomisés, on peut penser que ces mauvais grades histologiques avaient plus de lésions occultes.

Enfin, on a vu que les critères A ou B n'avaient pas de valeur pronostique dans cette série.

Les auteurs établissent deux groupes de malades, les uns étant de bon, les autres de mauvais pronostic.

Les malades de mauvais pronostic sont ceux qui présentent au moins un des critères suivants : âge supérieur à 40 ans, forme histologique 3 ou 4, pas d'atteinte médiastinale, présence de signes généraux (y compris VS 50 mm à la 1^{re} heure).

Toutefois, la monochimiothérapie n'est pas significativement plus efficace dans l'un ou l'autre des ces deux groupes.

L'autre essai comportant une monochimiothérapie est celui du groupe de l'hôpital Saint LOUIS à Paris (TEILLET 182, TEILLET 184) Il incluait des stades cliniques I et II. après une cure de MOUTARDE AZOTEE, une radiothérapie en mantelet ou en "y" renversé, une monochimiothérapie faite d'une injection mensuelle de VINBLASTINE, à la dose de 0,2 mg/kg à été faite.

Cette série ne comportait pas de série témoin, et aucun malade ne fut laparotomisé, là encore.

Les auteurs concluent que leur essai n'a pas apporté de différence nette, du moins par rapport aux résultats d'autres auteurs; ils constatent la fréquence des rechutes (50%) dans les territoires sous-diaphragmatiques, que la monochimiothérapie n'a pu donc prévenir ; à l'extrême rigueur l'a-t-elle retardé.

Enfin, comme TUBIANA, les auteurs remarquent le plus mauvais pronostic des formes B, et aussi des grades histologiques 4. Les résultats de cette série sont les suivants :
survie globale 70% à 9 ans ; 10% de rechutes dans stades I A, mais 50% pour les stades I B, II A et II B.

Les essais de traitements complémentaires par polychimiothérapie.

L'équipe de Saint LOUIS (TEILLET 185) a entrepris un 2° essai (protocole H₉ 69) concernant tous les stades cliniques I et II. Les malades étaient répartis en deux séries, au hasard. L'une ne recevait qu'une irradiation élargie en mantelet, l'autre recevait, avant la même radiothérapie, 3 cures de MOPP. Ensuite, tous les malades recevaient 3 ans de VINCALEUCOBLASTINE, avec ou sans une nouvelle cure de MOPP tous les six mois.

Là aussi, il n'y a pas de différence entre les survies à 5 ans dans les deux séries (90%) mais l'association radio-chimiothérapique fait diminuer le pourcentage de rechute de 43% à 13%, ce qui est éloquent, bien que la chimiothérapie constitue à la lecture de ces résultats une excellente arme de rattrapage. Le traitement d'entretien tel qu'il était fait ici n'a rien apporté .

Une deuxième étude intéressante est celle d'O'CONNELL (142). Cet essai a comparé 87 malades stades I, II A, et B, mais aussi III A.

Les malades ont reçu, au hasard, soit une radiothérapie élargie, comprenant mantelet et barre lombaire pour les stades II (la barre lombaire n'étant pas faite en cas d'atteinte cervicale haute isolée) soit un mantelet et 6 cures de MOPP.

Tous les malades avaient eu auparavant, une laparotomie. Là encore, il n'y a aucune différence entre les groupes pour ce qui est de la survie.

En revanche, les malades qui ont eu l'association ont significativement moins rechutés que ceux traités par radiothérapie seule (mais cette série inclue des III A, répétons-le).

Néanmoins, le recul n'est pas encore très long dans cette série.

Ici encore, on peut se demander si une chimiothérapie retardée ne peut pas permettre de guérir un pourcentage appréciable de malades soumis à la seule radiothérapie, etayant rechuté.

Toutefois, les auteurs soulignent un point intéressant.

La majeure partie des rechutes survenues en bordure de champs (et notamment les rechutes pulmonaires chez des malades se présentant initialement avec de grosses adénopathies médiastinales) ne sont survenues que chez des malades traités par radiothérapie seule.

Cela est d'autant plus intéressant que tous ces malades avaient eu des tomographies pulmonaires ayant fait conclure à l'intégrité des poumons. Les auteurs pensent d'une part, que les méthodes actuelles de détection de foyers occultes juxta-médiastinaux manquent de finesse, d'autre part que la chimiothérapie semble un moyen complémentaire efficace pour éradiquer ces foyers.

On se rappelle néanmoins que KAPLAN a proposé une méthode d'irradiation pulmonaire, qu'il faudrait comparer avec la chimiothérapie

- Les stades E Médiastinaux

Ce point particulier mérite une discussion.

En effet, en 1971, MUSSHOF avait fait admettre que les extensions viscérales de la maladie de HODGKIN à partir d'une adénopathie de voisinage ne devraient pas être considérée comme une marque de dissémination de la maladie. Il s'agissait uniquement d'une atteinte de voisinage, extra-ganglionnaire, mais à partir d'un ganglion. Il convenait donc de considérer ces formes comme des formes encore localisées et non des formes généralisées.

Le traitement de ces formes I et II E (E pour extra-nodal) ne devrait donc pas différer notablement de celui des formes localisées. (MUSSHOF 137)

Cet auteur cite 68% de survie à 5 ans pour 22 stades IV par contiguïté (donc E) contre moins de 10% pour 34 stades IV diffusion hématogène.

En conséquence, la classification RYE était modifiée en 1971, avec l'introduction de la lettre E pour ces atteintes parenchymateuses par contiguïté (27).

La notion d'une telle atteinte fait classer le malade non plus en stade IV, mais dans sa présentation ganglionnaire, affectée de cette lettre E.

LEVI et WIERMIK ont critiqué cette conception, au moins pour les stades E médiastinaux. En effet, en comparant les malades E et les malades non E dans leur série, on remarque que les E non seulement ont plus rechuté, mais encore qu'ils ont plus rechuté localement, et surtout que leur survie est plus courte, lorsqu'ils sont traités par radiothérapie seule que par association radio-chimiothérapique. (118)

Il reste à voir si cette conclusion que KAPLAN (105) semble partager se vérifiera pour les autres localisations viscérales de contiguïté.

MILL (131) en étudiant les rechutes d'une série traitée uniquement par radiothérapie note, lui aussi, le fort pourcentage de rechutes hilaires.

C'est encore l'avis de FULLER (62) et du MD ANDERSON Hospital de HOUSTON, pour qui le risque de rechute pulmonaire est majeur dans les formes scléronodulaires stade II incluant le médiastin.

Pour revenir aux essais d'association radiochimiothérapiques en matière de formes localisées de maladies de HODGKIN, nous citerons encore les essais du protocole H 10 72 de l'équipe de Saint LOUIS à Paris dont seuls les résultats préliminaires sont publiés (TEILLET 185).

Ce protocole comportait deux essais.

Pour les stades I A et II A (formes incluant 2 territoires contigus du même côté du diaphragme) il n'y a pas eu de randomisations. Aucun malade n'a été laparotomisé et tous les malades ont eu 3 cures de polychimiothérapie (MOPP) et une irradiation en mantelet ou en "y" renversé.

Bien que le recul soit court, il y a plus de 95% de malades sans rechute.

Pour les stades I B, II A et II B, et III A les auteurs voulaient vérifier l'efficacité de la polychimiothérapie sur les localisations sous-diaphragmatiques et notamment spléniques. Les malades ont donc eu pour la moitié d'entre eux une splénectomie première.

Dans ce cas, les malades à laparotomie négative n'ont eu que 3 cures de MOPP, puis une radio-thérapie sus ou sous-diaphragmatique.

Les malades à laparotomie positive ont eu 6 cures de MOPP puis une radiothérapie élargie sus et sous-diaphragmatique.

Les malades n'ayant pas eu de splénectomie première ont tous eu 6 cures de MOPP, puis une splénectomie, puis une radiothérapie sus et/ou sous-diaphragmatique, selon les données de la lymphographie.

Là encore, les résultats sont excellents, bien que le recul soit court. Les taux de rechutes sont de 10% à 2 ans dans les deux séries. L'intérêt de ce protocole tient aussi au résultat des laparotomie avant et après 6 cures de MOPP : avant chimiothérapie, 55% des laparotomies sont positives, après 19% seulement.

Enfin et pour finir, nous citerons les nouveaux essais de STANFORD (165) où tous les malades sont laparotomisés.

Dans les formes I A et II A, sont comparée l'irradiation lymphoïde sub-totale (les aires pelviennes étant respectées) et l'irradiation des seules aires cliniquement envahies complétée par 6 cures de polychimiothérapie (MOPP).

Dans les formes I B et II B, les auteurs continuent leur ancien protocole, irradiation lymphoïde totale avec ou sans polychimiothérapie. Dans les stades I et II E, ils comparent l'irradiation lymphoïde sub-totale dans les formes A, totale dans les formes B, toujours associée à une chimiothérapie ; il s'agit soit de MOPP, soit de PAVE (MELPHALAN, VINBLASTINE, et PROCARBAZINE).

Bien que peu de malades aient été encore inclus, et que le recul soit court, les résultats semblent pour le moment prometteur.

Les modalités de rechutes.

MILL (131) remarque qu'elles sont pour la plupart précoces : pour cet auteur 78% des rechutes surviennent dans les 30 premiers mois après le début de la thérapeutique.

WELLER pour l'équipe de STANFORD note que 87% de rechutes surviennent dans les 3 premières années.

Lorsque les malades sont traités par radiothérapie seule, MILL (131) note que les 3/4 des rechutes sont médiastino-hilaires.

Cet auteur considère que cette région nécessite au moins 4000 r. Les rechutes surviennent surtout en bordure de champ ce qui souligne une fois de plus la difficulté à irradier cette région.

On a vu l'opinion de LEVI sur l'opportunité de la chimiothérapie qu'il a réaffirmé depuis (117). Inversement dans ces formes localisées les rechutes dans les chaînes pelviennes sont rares. GOODMAN (74), KAPLAN (165), MILL (131) se sont d'ailleurs tous ralliés, compte-tenu de ces constatations à l'irradiation lymphoïde subtotale pour les formes I et II A sus-diaphragmatique.

Pour WELLER (194), les grades 4 histologiques rechutent beaucoup (84%) alors que les grades 3 et 2 rechutent dans des proportions égales et que ce sont les formes à prédominance lymphocytaire qui rechutent le moins, les chiffres sont respectivement de 40%, 36%, et 18%.

LEVI (118) et FULLER (62) confirment l'absence de différence entre les grades 2 et 3, et la rareté des rechutes des grades 1. De même BEARMAN et RAPPAPCART (11) rappellent le mauvais pronostic des formes 4.

En revanche, on voit que la pratique des traitements complémentaires et sans doute de la laparotomie systématique a amélioré le pourcentage de rechute d'une forme pourtant classiquement de mauvais pronostic, le grade 3, à cellularité mixte.

WELLER (194) note aussi l'augmentation des rechutes avec la présentation topographique, mais ne parle pas des formes E, bien que, comme on l'a vu, les nouveaux essais faits à STANFORD montrent qu'il les considère comme de mauvais pronostic.

Sur 701 malades traités à STANFORD entre 1961 et 1973, on note 17% de rechute pour stades I, 29% et 31% pour les stades II A et B, 32% et 49% pour les stades III A et B, 55% pour les stades IV.

Ces chiffres sont intéressants, car bien que les traitements aient variés en 14 ans, on note malgré tout que les taux de rechutes des formes III B se rapprochent des taux enregistrés pour les stades IV.

Inversement, les stades III A ont des taux de rechute voisins de ceux observés dans les formes localisées.

WELLER note aussi que la topographie des rechutes est intéressante à considérer.

Le pronostic d'une rechute est d'autant meilleur que la rechute est ganglionnaire. Quand la rechute est ganglionnaire, le pronostic est meilleur s'il s'agit d'une rechute en territoire non irradié (on obtient 80% de rémission complète par une deuxième thérapeutique).

En cas de rechute viscérale, moins de 50% des malades sont mis en rémission.

En revanche, pour les stades IV, les survies à cinq ans sont similaires pour les rechutes pulmonaires et ganglionnaires (environ 45% de survie), moins bonnes pour les rechutes hépatiques ou médullaires.

WELLER note encore qu'après l'avènement des protocoles polychimiothérapiques, la survie à quatre ans a été significativement améliorée parmi les malades ayant rechuté. 14% de ces malades survivaient sans rechute à quatre ans avant l'ère chimiothérapique, 39% survivent après.

Toutefois, à cinq ans, les chiffres ne diffèrent pas significativement. Cette constatation est importante néanmoins, car, comme GLASTEIN le remarque (71), le fait de disposer d'une thérapeutique de deuxième intention efficace explique probablement une contradiction apparente notée dans certaines formes localisées.

Le pourcentage de rechutes observées après radiothérapie seule, alors que les survies de ces malades restent très voisines de ceux ayant eu une polychimiothérapie d'emblée en association avec leur radiothérapie.

Un argument supplémentaire vient encore renforcer cette supposition. L'Association radio-chimiothérapique choisie comme thérapeutique d'une rechute donne des résultats nettement supérieurs à la polychimiothérapie seule, ou à la radiothérapie seule. (WELLER 194).

- L'Ecole de STANFORD a récemment publié une étude (PORTLOCK 153)

Sur les résultats des traitements des rechutes: on note : que les malades ayant eu initialement une association radio-chimiothérapique rechutent moins que ceux traités par la seule radiothérapie.

En revanche, le pronostic d'une rechute survenant chez un malade qui n'avait reçu qu'une radiothérapie initiale est meilleur que celui d'une rechute survenue chez un malade ayant reçu initialement l'association ; mais les chiffres de survie sont à la limite inférieure de la significativité.

De même, une rechute précoce (inférieure à 12 mois) semble être un élément de mauvais pronostic pour les seuls malades ayant reçu l'association radio-chimiothérapie.

Enfin, dans les formes localisées les rechutes sont surtout ganglionnaires, et s'associent plutôt à un bon pronostic, (alors que dans les stades III, les rechutes semblent surtout viscérales et de pronostic plus médiocre).

Les auteurs concluent qu'il est possible de mettre en rémission de bonne qualité entre un tiers et la moitié de rechutes, spécialement pour les formes localisées.

Enfin, JOHNSON (93) a étudié les rechutes des formes à grade histologique 2 (scléro-nodulaire). Il note que les rechutes sont dans l'énorme majorité des cas (13 rechutes sur 17) ganglionnaires ou spléniques et intervenant dans tous les cas dans des territoires non irradiés, ou insuffisamment irradiés. Seuls 4 de leurs 58 malades (7%) ont rechuté dans un territoire extra-ganglionnaire.

Les auteurs en concluent que la chimiothérapie semble inutile, à titre de traitement complémentaire pour ces formes s'opposant donc, mais pour des raisons différentes, aux conclusions de LEVI et WIERMIK (117).

4- Conclusions et Essais de Propositions.

a) Que peut-on actuellement conclure, et quels sont les principales tendances que l'on voit naître pour le traitement des formes localisées.

- L'idée principale reste la curabilité de ces formes. La plupart des grandes séries approchent ou dépassent les 90% de survies à cinq ans, et cet objectif ne paraît plus extraordinaire.
- La seconde idée, qui en découle est qu'il est absolument nécessaire, au cas où cet objectif ne serait pas atteint, d'alourdir les traitements pour s'en rapprocher.
- Mais, inversement, il semble nécessaire, spécialement dans certaines de ces formes, présentant certains caractères, d'alléger les traitements pour, tout en conservant les mêmes bons résultats, diminuer les complications post-thérapeutiques. Les principales semblant être les baisses de réserve hématopoïétiques, l'immuno-suppression, les cancers secondaires, la stérilité.
- Enfin, la quatrième idée est que la radiothérapie élargie reste l'arme essentielle du traitement de ces formes au moins à l'heure actuelle.
- Les principaux éléments guidant la thérapeutique sont :
le stade - certains stades I semblent pouvoir relever d'une radiothérapie plus limitée.
La présence ou l'absence de signes cliniques d'évolutivité, auxquels nous joindrons volontiers l'élévation de la V.S, bien qu'il s'agisse d'un critère biologique.

Le rôle du grade histologique est moins net. S'il semble que, en règle générale le grade 1 et le grade 4 restent assortis d'un meilleur et d'un médiocre pronostic, la majeure partie des malades, présentant un grade 2 ou 3 semblent avoir désormais un pronostic assez voisin.

Enfin, les résultats de la laparotomie exploratrice.

Il s'agit d'un critère tellement important que nous en rediscuterons après l'exposé des idées thérapeutiques concernant les formes III et IV.

Mais peut-être est-elle partiellement en jeu dans l'amélioration des résultats, notamment en séparant dans certains grades histologiques, par ses données, les formes encore localisées des formes déjà disséminées.

b) Les Essais de Propositions

. Sans vouloir établir un catalogue de recettes, d'autant plus gratuit que l'on peut prévoir de nouveaux bouleversements, d'ici quelques années, notamment avec les résultats des nouveaux essais en cours à STANFORD, on peut admettre les faits suivants.

. Dans les formes I A à présentations cervicales hautes, à forme histologique 1 ou 2, le caractère exceptionnel de l'atteinte sous-diaphragmatique semble autoriser à ne recourir qu'à la radiothérapie seule, en faisant même l'économie de l'irradiation médiastinale. L'anneau de WALDEYER doit être irradié : la splénectomie semble inutile.

Dans les formes I A sus-diaphragmatiques, le mantelet reste obligatoire, avec un traitement prophylactique qui pourra être soit radiothérapique, soit chimiothérapique, une barre lombaire semble pourvoir suffire, mais peut-être sous couvert d'une laparotomie ; une autre solution peut être 3 cures de chimiothérapie, sans laparotomie.

Enfin, dans les formes I A à histologie 1 et 2 et à présentation inguinale ou fémorale, et laparotomie une irradiation en "y" renversé semble suffire.

Pour les présentations II A, après laparotomie, les formes sus-diaphragmatiques devraient pouvoir bénéficier d'une irradiation élargie sus-diaphragmatique.

Il semble indispensable de compléter, soit par une barre lombaire seule, soit par une polychimiothérapie (3 ou 6 cures de MOPP, peut-être en se basant sur l'histologie) ; de même, les formes II A sous-diaphragmatiques devraient bénéficier au moins d'une irradiation élargie sous-diaphragmatique, complétée soit par une irradiation sus-diaphragmatique sans médiastin, soit, et peut-être mieux, par une polychimiothérapie, notamment en cas d'atteinte splénique. Mais ce sont surtout dans ces présentations II A que des changements vers l'allègement vont intervenir.

. Les formes I et II B nécessitent, après laparotomie, un traitement par irradiation élargie. Le traitement complémentaire doit y être sûrement assez énergique.

. Mais lequel ? On ne peut pas répondre actuellement à cette question. Irradiation lymphoïde totale, polychimiothérapie, voire même l'association des deux, ce qui serait réellement très lourd et sans doute excessif.

. Enfin, restent les stades I et II E, et notamment les atteintes médiastinales, pour lesquelles l'irradiation élargie semble devoir être complétée par une polychimiothérapie si l'on veut éviter les récides locales de mauvais pronostic.

- Enfin, une dernière question peut être valablement posée concernant l'éventuel alourdissement des thérapeutiques en cas de grade 4 histologique.

EN CONCLUSION, on insistera sur le nivellement par le haut apparu dans le traitement des stades localisés de la Maladie de HODGKIN. Grâce au traitement "complémentaire" on est arrivé à d'excellents résultats dans les formes localisées dont le pronostic restait classiquement moins bon à cause d'une "mauvaise histologie" ou de la présence de signes généraux d'évolutivité.

On comprend ainsi mieux les conclusions de BERNADOU (12), qui ne fait plus de ces critères des critères pronostiques, mais plutôt des facteurs d'extension permettant de moduler la thérapeutique suivant qu'ils sont présents en plus ou moins grand nombre.

IV - Evolution des Idées thérapeutiques dans les Stades

Généralisés -

On sait que dès le début de la radiothérapie, le mauvais pronostic des formes diffuses de Maladies de HODGKIN fut rapidement dégagé. Sans remonter aux prémices de la radiothérapie, on sait que VERA PETERS (149) avait regroupé les Maladies de HODGKIN en 3 stades.

Le stade I représentait les formes localisées, n'atteignant qu'une seule aire ganglionnaire, les stades III atteignant deux aires ganglionnaires ou plus, situées de part et d'autre du diaphragme, les stades II, atteignant 2 ou plus de deux aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme. Les premières formes étaient de bon pronostic puisque 71 % des malades survivaient à 5 ans et 58 % à 10 ans. A l'inverse, les stades III avaient des survies désastreuses, 15 % à 5 ans, 2 % à 10 ans.

Il était clair que ces formes diffuses étaient inaccessibles à la radiothérapie telle qu'elle était pratiquée, 2 500 r environ, en deux semaines, sur les aires envahies et 1 000 r sur les aires adjacentes.

- En 1965, la Conférence de RYE établit donc une répartition en stades topographiques.

Schématiquement, les formes I et II sont considérées comme des formes localisées, atteignant une aire ganglionnaire ou deux aires ganglionnaires non contiguës, les III et IV étant considérés comme des formes diffuses (formes atteignant des aires ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme, et formes atteignant un viscère.)

On voit donc que la barrière, fixée de façon assez arbitraire est le diaphragme, les formes ganglionnaires atteignant des ganglions de part et d'autre du diaphragme sont décrétées formes diffuses.

Cette classification date néanmoins de l'ère pré-laparotomique, et les radiothérapies élargies à la KAPLAN venaient de débiter.

La généralisation de la laparotomie allait faire faire de grands progrès dans la connaissance des modes de classifications de la maladie, notamment en ce qui concernait les atteintes spléniques, hépatiques, ainsi que celles des ganglions intra-abdominaux.

Une nouvelle classification allait s'imposer, qui puisse mieux tenir compte des progrès anatomiques acquis par la laparotomie (27).

Deux idées nouvelles essentielles y rentraient.

L'exclusion des formes IV des atteintes viscérales de contiguïté à partir d'un ganglion lui-même envahi, classées E(pour extra-ganglionnaire).

La description des atteintes abdominales(en détaillant S pour rate, H pour foie) ainsi que le détail des autres localisations viscérales (poumons, os etc.....-).

En revanche, la limite entre formes localisées et formes généralisées ne bouge pas, et reste le diaphragme.

C'est la classification d'ANN ARBOUR, toujours en vigueur du reste () .

Ainsi a-t-on pris l'habitude de regrouper les stades III et IV ensemble, et de les considérer comme des formes diffuses ; en principe donc, elles partageraient le même mauvais pronostic, car peu radio-curables ; du moins, pour la radiothérapie proposée par VERA PETERS.

1) Les Premiers Essais Thérapeutiques

a - Abandon des traitements palliatifs

C'est KAPLAN et l'Ecole de STANFORD qui le premier fait un essai prospectif concernant les stades III.

En effet, en 1962, un essai est débuté qui comporte deux bras :

- le premier consiste en un traitement palliatif comme on les concevait à l'époque, les malades reçoivent 1500 r en deux semaines environ sur les aires ganglionnaires cliniquement atteintes.

- Le second, constitue en un essai curateur, d'irradiation à fortes doses (3500 r au moins, en 4 semaines) sur toutes les aires ganglionnaires.

Comme on l'a déjà vu, cet essai permis à KAPLAN de confirmer ce que d'autres (JOHNSON 90) découvraient de leur côté, la possibilité de mener à bout des irradiations lymphoïdes totales, dans des conditions tolérables pour les malades.

Les malades qui y furent inclus présentaient des stades III A et B. Le bilan était à l'époque clinique (les malades avaient donc une lymphographie, mais pas de laparotomie).

Au bout d'un an, les taux de rechutes étaient déjà largement en faveur de la seconde option, curatrice, et 2 ans après, les auteurs décidèrent d'abandonner le bras palliatif (et de traiter tous les malades de ce bras en rechute par l'irradiation lymphoïde totale (KAPLAN 104).

Cet essai, important montrait que les stades III, jusque là considéré comme incurables, étaient en fait accessibles à la thérapeutique.

Toutefois les résultats restaient moins bons que pour les formes localisées, puisque 40% des malades seulement n'avaient pas rechuté à la sixième année.

. A partir de ces résultats KAPLAN entrepris en 1968 un second essai, en vue d'améliorer ces résultats, puisque 60% des stades III étaient amené à rechuter avant cinq ans.

Les bras furent donc lourds, compte-tenu des relativement moins bons résultats obtenus dans les stades III par rapport aux stades localisés, I et II.

Les malades furent tous laparotomisés, et tous splénectomisés. Ensuite, si la rate était saine, les uns ne reçurent qu'une irradiation lymphoïde totale, les autres eurent en plus 6 cures de polychimiothérapie (6 cures du protocole MOPP).

. En revanche, dans les stades III S, les auteurs voulurent expérimenter une méthode radiothérapique de traitement prophylactique hépatique. (103).

Les auteurs considérant que dans ce cas là, le risque d'envahissement hépatique (méconnu par une biopsie forcément localisée sur un foie macroscopiquement sain ou potentiel en raison du drainage lymphatique de la rate) justifiait une prophylaxie hépatique.

Le protocole pour les stades III S comportait donc un bras constitué d'une irradiation lymphoïde totale incluant le pédicule splénique (suivie de 6 cures de MOPP hépatique ?).

Un bras comportant une irradiation lymphoïde totale incluant le pédicule splénique, et associé à la prophylaxie hépatique par technique radiothérapique.

b) La Tolérance des Protocoles lourds Radio-chimiothérapiques.

Avant de donner les résultats, il faut dire un mot de la tolérance de ces thérapeutiques impressionnantes (MOORE 132) On a vu, que l'irradiation lymphoïde totale, malgré son caractère lourd, reste un programme relativement bien toléré.

On pouvait en revanche craindre que la séquence irradiation lymphoïde totale puis polychimiothérapie ne constitue un protocole très lourd, impossible à tolérer sur le plan hématologique.

MOORE (132) sur 102 malades note que la leuco-neutropénie est le facteur limitant essentiel à la bonne conduite du protocole.

20 malades ont présenté des leucopénies inférieures à 2000, 29 malades des thrombopénies inférieures à 100.000 dont 13 à moins de 50.000.

Mais seules trois septicémies sont survenues dont une seule est intervenue dans un contexte de neutropénie, elle a guéri. Les deux autres étaient à germes encapsulés, et sont survenues en dehors d'un contexte aplasique, chez des malades, rappelons-le splénectomisés.

La durée du protocole a été en moyenne 27 semaines (pour une durée théorique de 22 semaines. On note, bien que la comparaison n'aie en soit que peu de valeur, que les doses réelles reçues pour les malades, par rapport aux doses théoriques, sont inférieures à celles qu'ont reçu les malades de DE VITA (47), qui n'avaient pas reçu de radiothérapie antérieure.

- La dose de MOUTARDE n'est que de 71% de la dose théorique, celle de VINCRISTINE de 59%, celle de PROCARBAZINE de 48%.

4 malades durent interrompre leur chimiothérapie.

Mais d'autres auteurs (KUHN 109) sont nettement moins optimistes et remarquent que lorsque la polychimiothérapie précède l'irradiation, celle-ci ne peut pas toujours être menée à terme. D'ailleurs KAPLAN lui-même dans ses essais les plus récents (165) a reconnu avoir eu des problèmes identiques, et c'est la raison qui l'a poussé dans les stades plus évolués il est vrai à intercaler la radiothérapie "en sandwich" au milieu de la radiothérapie.

On peut donc dire que l'achèvement d'une polychimiothérapie après une irradiation lymphoïde totale est possible, mais que pour certains malades la surveillance devra être étroite car les risques aplasiques restent sûrement importants.

c) Les problèmes des Cancers Secondaires après Traitement.

Plus grave en fait sont les risques de Cancers secondaires que l'on observe depuis plusieurs années dans les maladies de HODGKIN guéries. Certes si certain d'entre eux sont survenus après radiothérapie seule, ou chimiothérapie seule, c'est surtout l'association radio-chimiothérapique qui semble responsable.

ARSENEAU a publié une revue sur ce sujet (5).

Il est certain qu'on a assisté, depuis environ 10 ans à la survenue de nouveaux cancers chez des malades atteints de maladie de HODGKIN, traités. Comme on ne disposera jamais de séries témoins, il est difficile d'attribuer l'importance relative de chacun des facteurs carcinogéniques pouvant être en cause.: Le déficit immunitaire acquis, la radiothérapie, la chimiothérapie.

En ce qui concerne la radiothérapie, le NCI a montré que la radiothérapie augmentait légèrement, mais de façon significative, le risque de tumeurs (autres que les leucoses aiguës) chez l'homme; chez l'animal, on sait que la PROCARBAZINE est cancérogène pour la souris et le rat. Chez l'homme, les conclusions sont moins nettes, et le NCI n'a pas mis en évidence de risque de second cancer plus élevé chez les malades atteints de maladie de HODGKIN traitée par chimiothérapie seule.

En revanche, l'association radio-chimiothérapique a semblé entraîner, pour certains auteurs (le N C I notamment) un pourcentage plus élevé de secondes tumeurs, dont beaucoup sont des leucoses aiguës non lymphoïdes - D'autres, et notamment l'Ecole de STANFORD, contestent ce point de vue, au moins pour le moment.

Pour l'équipe de Saint LOUIS, les leucoses aiguës surviennent dans 4% des cas, dans un délai moyen de 8 ans.

Si actuellement, il est difficile de conclure formellement, il est important de garder ce risque potentiel à l'esprit. Il s'agit sûrement d'une des raisons qui font que l'on essaye actuellement de diminuer l'intensité des thérapeutiques, et notamment des associations radio-chimiothérapiques dans la maladie de HODGKIN.

d) Résultats - Différences pronostiques entre les formes III A et III B.

Les résultats des protocoles de STANFORD ont été publiés en 1977 (164).

Pour les malades sans signes cliniques d'évolutivité (III A), à six ans, et en méthode actuarielle, sur 60 malades 96% des malades soumis à l'association n'ont pas rechutés, contre 71% des malades soumis à la radiothérapie seule; cette différence est significative. Mais là encore, la survie n'est différente (88% pour l'association, 85% pour la radiothérapie seule)

Les résultats sont sensiblement différents pour les malades III B.

7% des malades soumis à la radiothérapie seule n'ont pas rechuté, ce qui est dérisoire, alors que 50% des malades soumis à l'association ont rechuté. (la différence est statistiquement significative).

La survie est nettement inférieure à celle que l'on observe pour les stades III A. A 5 ans, les chiffres sont les suivants: 40% pour les malades traités par radiothérapie seule, et 67% pour ceux qui ont eu l'association. Mais là encore, la différence n'est pas significative, bien qu'elle en soit proche. Les chiffres n'ont pas changé 2 ans après (165).

Les auteurs en concluent que les stades III B ne peuvent être traités par radiothérapie seule (qui ne laisserait que 7% des malades n'ayant pas rechuté à 6 ans).

En revanche, le problème est plus complexe pour les stades III A, où il semble que l'on puisse disposer d'une thérapeutique de rattrapage en cas de rechute, permettant d'amener 85 % des malades en vie à 6 ans.

e) Toutefois des éléments très intéressants sont venus d'un abord différent de ce problème.

- Le premier concerne l'analyse des rechutes de ces stades III. PORTLOCK (153) note que les stades III A rechutent dans 55 % des cas dans les aires ganglionnaires. Inversement, les stades III B ne rechutent que pour 24 % des cas dans les aires ganglionnaires, les rechutes étant surtout viscérales.

Or le pronostic des rechutes viscérales, malgré le traitement "rattrapage" est significativement moins bon que celui des rechutes ganglionnaires, spécialement, les rechutes médullaires. 78 % des malades ayant rechuté dans des aires ganglionnaires survivent à 5 ans après leur rechute, contre 20 % des rechutes médullaires.

On voit donc apparaître le caractère disséminé indiscutable des stades III B, dont le MOPP améliore les résultats à long terme, et qui, lorsqu'ils sont traités par irradiation lymphoïde totale seule, font des rechutes surtout viscérales.

Pour les stades III A, la question reste plus délicate. Certes, ils rechutent plus que les stades I ou II, mais la majorité des rechutes est encore ganglionnaire.

f) Les tentatives de démembrements des stades III en formes localisées et diffuses.

LEVI (118) a fait un travail sur cette question et apporte un élément de réponse.

En effet, sur des malades III A, traités par irradiation lymphoïde totale, après laparotomie, il note que pour ceux dont la localisation abdominale reste confinée à la rate ou aux ganglions coeliaques, les rechutes sont moins fréquentes (17 %) que les stades III A qui présentaient une atteinte abdominale plus diffuse (50 %), la moitié des rechutes (3/6) étaient viscérales. A noter que ce même Auteur n'a observé aucune rechute dans les stades III A traités par mantelet, radiothérapie limitée aux aires cliniquement envahies sous le diaphragme et polychimiothérapie par MOPP.

Dans une autre publication LEVI (116) confirme ses chiffres, et note aussi que les malades ayant un envahissement splénique isolé (ou limité aux ganglions spléniques) ont une survie sans rechute et une survie significativement meilleure que les malades ayant un envahissement splénique et ganglionnaire plus diffus, si le traitement est purement radiothérapique.

En revanche, les stades III n'ayant qu'un envahissement splénique n'ont pas une durée de rémission différente de celles des stades II A.

On pourrait donc penser que les stades III A à envahissement splénique pur (III A S) sont des formes encore localisées, accessibles à la radiothérapie, alors que les formes III A à localisations spléniques et ganglionnaires (III A S N +) seraient déjà des formes diffuses, relevant d'une chimiothérapie. Toutefois, cette étude ne porte que sur un petit nombre de cas, et la seule rechute observée dans les formes III S A était extra-ganglionnaire !

Cette étude confirme néanmoins les conclusions publiées antérieurement par DESSER (46).

L'auteur a étudié 52 stades III ; tous les malades ont été laparotomisés, et répartis en deux stades suivant l'étendue de l'atteinte sous-diaphragmatique.

Les malades n'ayant qu'un envahissement du haut abdomen (rate, ganglions coeliaques, portaux, spléniques) étaient classés III 1. Ceux qui avaient d'autres atteintes intra-abdominales (para-aortiques, mésentérique, iliaques) étaient classés III 2.

Les malades ont été traités par radiothérapie lymphoïde totale, complétée ou non par une polychimiothérapie. (CVPP)

La survie globale est de 73%, mais elle est différente entre les III 1 (93%) et les III 2 (57%) . La différence existe aussi pour les rechutes. Toujours à cinq ans, 78% contre 41%.

La polychimiothérapie n'a pas amélioré les résultats dans le groupe III 1, mais a été efficace dans le groupe III 2 (sans que l'on précise en quoi).

Une seule des rechutes du groupe III 1 a été viscérale, contre 15 sur 17 des rechutes du groupe III 2.

La répartition des formes sans ou avec signes généraux (A et B) n'a pas suivi la classification, car si 13 des 17 formes B sont bien III 2, 16 des 34 formes A sont III 2.

Enfin, la lymphographie, qui en principe n'opacifie pas les ganglions au-dessus de L2, pouvait en théorie donc permettre de faire une classification avant la laparotomie.

En fait, dans 1/4 des cas, il n'y a pas eu de concordance.

DESSER conclue qu'il existe des stades III encore localisés, dont la thérapeutique peut être radiothérapique, alors que les stades III 2 sont des formes diffuses pour lesquelles une chimiothérapie s'impose.

Il reste à expliquer la raison de la différence.

Ces auteurs proposent que l'extension sous-diaphragmatique se ferait à partir de la rate, vers les ganglions spléniques puis coeliaques, puis dans un second temps, vers les aires lombaires etc....

2- Remise en Question de la classification d'ANN HARBOUR

Ces observations semblent très intéressantes.

En effet, comme d'autres auteurs les confirment on peut se demander si cela ne remet pas en question la classification d'ANN HARBOUR (BRIZARD 23).

Les stades III 1 semblent se comporter, au moins sur le plan thérapeutique, comme les formes localisées I et II.

Elles sont en effet sensibles à la seule irradiation élargie, et à ce prix là seulement, la polychimiothérapie complémentaire semble ne rien apporter sur le plan thérapeutique, si ce n'est sa toxicité.

De même, les rechutes restent surtout ganglionnaires, et comme ROSENBERG l'avait noté, une thérapeutique de "rattrapage" existe alors- La polychimiothérapie associée ou non à une radiothérapie complémentaire.

Par ailleurs, bien que toutes les études ne concordent pas (STEIN 179) les rechutes se font plus sur le mode extra-ganglionnaire dans les formes III 2 que dans les formes III 1. Ces notions tendent à ne plus faire du diaphragme la barrière classiquement érigée depuis la conférence de RYE, et maintenant à ANN HARBOUR.

En effet, on semble en droit d'admettre que des formes situées de part et d'autre du diaphragme, et incluant la rate, restent malgré tout des formes localisées.

C'est finalement la conclusion essentielle de ces analyses.

Le remplacement progressif des stades I et II d'une part, III et IV d'autre part, par la notion de maladie généralisée nécessitant un traitement général, par polychimiothérapie, de maladie localisée, ne nécessitant qu'un traitement localisé, radiothérapique donc, même si une prophylaxie reste nécessaire.

Il est sans doute encore un peu tôt pour que le changement puisse être légitimement entériné, mais on semble s'y acheminer.

Un problème annexe de celui-ci est la signification d'un envahissement splénique. En effet, il semble si les constatations de DESSER se confirment que l'atteinte splénique puisse avoir une signification ambiguë.

Elle peut se rencontrer dans des formes localisées, comme dans des formes généralisées.

L'envahissement splénique pourrait donc se faire par plusieurs voies, hématogène dans certains cas, par contiguïté (et donc par voie rétrograde) dans d'autres, ou encore à partir d'une atteinte primitive de la rate.

3 - Les autres Essais.

Indépendamment de ces essais, de nombreux autres essais thérapeutiques ont été tentés dans les stades III A ou B, et IV.

Leurs résultats sont la plupart du temps difficile à interpréter.

- Soit parce que, pour la majorité d'entre eux, ils n'ont pas été prospectifs.
- Soit, parce que les résultats incluent des malades III A, III B et IV, A ou B sans que l'on détaille pour chacun des sous groupes.
- Soit parce que les malades n'ont pas été classés de la même façon.

En effet, des biais importants apparaissent dans toutes ces études, le plus souvent parce que les stades des malades inclus dans ces essais ne concordent pas.

- Soit Stades III et IV, soit stades III B et IV,
- Soit stades III S, III B et IV etc.....

Soit enfin parce que différents traitements d'entretien ont été introduits, venant fausser les résultats qui ne portent que sur le traitement d'attaque.

Soit aussi parce que les bilans thérapeutiques, et les critères de rémission n'étaient pas uniformes.

Nous passerons donc rapidement en revue ces différents essais, dont nous donnerons les résultats, sans que des conclusions très formelles puissent en être tirées.

La première idée qui guide dans ces essais est que malgré les 6 cures de polychimiothérapie proposées par de VITA, on sait qu'environ 50% rechuteront avant 10 ans. (50)

- a) Certains ont donc essayé d'introduire un traitement d'entretien pour améliorer ces résultats.

Deux études surtout sont à retenir.

Celle de YOUNG et de l'équipe du NCI (198) qui a étudié un protocole à trois branches. 57 malades, stades cliniques (III B, IV A et IV B) furent traités par 6 cures de MOPP, mis en rémission et répartis au hasard entre 3 protocoles d'entretien - Pas de traitement, BCNU tous les 3 mois durant 15 mois, ou MOPP (2 cures consécutives tous les trois mois durant 15 mois).

Au bout de quatre ans, on a observé 24% de rechutes dans le premier bras, 13% dans le second, 25% dans le troisième.

Aucune différence n'est significative sur le plan statistique ; la survie n'est pas non plus influencée, et la survie (estimée) à cinq ans est de 86% pour ce groupe de malades (il s'agissait uniquement de malades mis en rémission complète par 6 cures de MOPP).

La seconde étude est celle de FREI (1973 - 58) et du SWOG. Elle inclut 178 stades III et IV (A et B) traités par 6 cures de MOPP. 66% des malades furent mis en rémission complète, (définie selon les critères habituels, sans laparotomie ou 2° biopsie) soit 117 malades.

Ces 117 malades furent inclus dans un protocole prospectif à deux bras - le premier ne comportait pas de traitement d'entretien, le second comportait une cure de MOPP tous les 2 mois durant un an et demi.

Les auteurs notent, à l'inverse de de VITA, que le groupe sans traitement d'entretien a rechuté significativement plus que le groupe avec traitement d'entretien, sans que la survie en soit significativement affectée ; en effet, les mises en seconde rémission sont plus faciles dans ce bras.

A 2 ans, après la fin du MOPP, 55% des malades sans traitement d'entretien étaient en rémission, contre 77% de ceux qui avaient reçu un traitement.

Mais, à 7 ans, les différences observées par FREI avaient disparu et les durées de rémission étaient devenues comparables pour les 2 groupes, comme si le fait de prolonger le traitement ne faisait que retarder la rechute (COLTMAN 40).

On peut, donc conclure, avec de VITA (50) que la chimiothérapie d'entretien ne constitue pas, en l'état actuel de mes connaissances, un traitement adéquat des formes avancées de la maladie de HODGKIN.

b) Les Associations Radio-Chimiothérapiques.

Une seconde idée pour améliorer les résultats de la polychimiothérapie dans les formes étendues de la maladie de HODGKIN a été l'association radio-chimiothérapique.

Plusieurs modes de traitements ont été imaginés, que l'on peut en gros, ramener à deux écoles.

Les premiers, impressionnés par les bons résultats obtenus par la radiothérapie à fortes doses dans les formes localisées, ont essayé d'étendre ces traitements en les alourdissant vers notamment les stades III B ;

Les traitements faits sont donc lourds et associent en général 6 cures de MOPP et une irradiation à fortes doses (4000 r) le plus souvent très étendue (lymphoïde ou sub-totale).

C'est notamment l'idée défendue par l'Ecole de STANFORD.

Les seconds sont partis de l'idée que la chimiothérapie restait l'arme essentielle du traitement des formes avancées de maladie de HODGKIN. Mais, la fréquence des rechutes leur a paru mériter une analyse particulière.

En effet, comme FREI l'avait déjà dit (58) et comme de VITA (50) l'a confirmé, les rechutes se font essentiellement dans les aires initialement envahies, et spécialement dans les aires où existaient au départ des grosses tumeurs.

Ce sont donc ces aires là (ganglionnaires ou non), qui nécessitent une thérapeutique complémentaire locale, dont radiothérapique. Reste à déterminer à quelle dose.

Comme l'indique PROZNITS (155) 2000 r en 15-20 jours doivent suffire.

En effet, si l'on admet que la chimiothérapie peut détruire environ 10^6 cellules, et que ces grosses tumeurs contiennent 10^{11} ou 10^{12} cellules, il est suffisant de délivrer une dose susceptible d'éradiquer une masse de 10^5 à 10^6 cellules, soit 2 000 à 2 500 r en 20 jours environ.

L'intérêt de cette pratique est de diminuer la toxicité du Protocole, et de pouvoir irradier à nouveau des zones déjà traitées par irradiations antérieurement à fortes doses. C'est l'idée dont se sont inspirés CASE, BONADONA, et PROSNITZ, déjà cités.

Certains ont donc associé une polychimiothérapie et une radiothérapie à fortes doses. C'est le cas de STANFORD (104). Les stades III B ont, on l'a vu, été inclus dans un Protocole prospectif, comparant l'irradiation lymphoïde seule et l'association irradiation lymphoïde totale suivie de 6 cures de MOPP. On a vu quelle en était la tolérance.

Les 93 % de rechutes à 6 ans dans le groupe traité par radiothérapie seule ont conduit les Auteurs à abandonner cette thérapeutique dans les essais suivants (ROSENBERG 165), ce d'autant que la majorité des rechutes sont, on l'a vu, des rechutes viscérales (153), mais les survies, bien que meilleures dans le groupe ayant reçu l'association (62 % à 6 ans) ne diffèrent pas significativement (44 % à 6 ans) pour la radiothérapie seule.

On voit, par ailleurs, la nette différence de pronostic entre les formes III B (62 % en méthode actuarielle à 6 ans, pour la survie et pour le meilleur protocole) et les formes III A (81 % en méthode actuarielle à 6 ans et pour la moins bonne branche !) -

BONADONNA (20) a utilisé un Protocole combinant 6 cures de polychimiothérapie (soit 6 MOPP, soit 6 A B V D), complétées pour les malades ayant répondu à plus de 75 % par une radiothérapie à faibles doses sur toutes les aires ganglionnaires et viscérales initialement envahies, sauf les envahissements médullaires (2 000 à 2 500 r en 3 semaines). Les malades inclus dans ce Protocole étaient des stades III B et IV, mais aussi III S et même II B.

Les malades ont été, soit laparotomisés, soit laparoscopés.

56 malades ont été inclus, initialement traités, soit par MOPP, soit par A B V D. Les taux de rémission complète ont été de 62 % pour le MOPP, 70 % pour l' A B V D, ce qui n'est pas statistiquement différent.

La rémission complète a été définie par la disparition de tout signe morbide, avec nouvelles biopsies pour les atteintes hépatiques ou médullaires.

Les rémissions supérieures à 75 % étaient définies par le produit des diamètres des lésions perceptibles.

Les auteurs notent que le seul critère lié défavorablement au résultat de la chimiothérapie était la présence de signes cliniques d'évolutivité (formes B).

La durée de surveillance est courte (entre 12 et 33 mois).

La tolérance hématologique est meilleure après A B V D, mais il faut déplorer une leucose aigue et un poumon radiothérapique mortels.

Quoiqu'il en soit, 34 des 36 malades ayant complètement répondu à l'association chimio-radiothérapique sont vivants et sans rechute.

Quant aux échecs, ils furent traités par le 2° protocole polychimiothérapique ; mais les reculs sont trop courts pour conclure ; néanmoins, sur 10 malades, seuls 2 échecs du MOPP traités par A B V D ont été remis en rémission.

Enfin, et c'est sans doute le point intéressant de cette étude, les stades IV n'ont pas plus rechutés que les autres stades, mais, les auteurs ont induit un biais, par le fait même qu'ils ont donné à ces malades et à eux seuls un traitement d'entretien (réinduction périodique avec la polychimiothérapie). Comme le recul est court, il est possible que ce traitement soit efficace.

Les auteurs pensent confirmer par la suite de cette étude un premier essai, de méthodologie semblable : polychimiothérapie, par le protocole MABOP (MOUTARDE, ADRIAMYCINE, BLEOMYCINE, VINCRISTINE et PREDNISONE) suivi de radiothérapie chez les malades ayant présenté une rémission partielle ou totale.

87% des malades ont donc eu une radiothérapie, et à 4 ans, 80%, soit 70% des malades initiaux, sont en rémission complète ; mais il s'agissait là de stades II B, III B et III S (A et B).

PROZNITS (155) a publié un essai dont le principe est identique.

Polychimiothérapie initiale par un protocole associant MOUTARDE, PREDNISONE, VINCRISTINE (ou VELBE) et NATULAN, mais étalé sur 57 jours.

Les malades avaient 3 cycles, puis une radiothérapie pour les malades en rémission complète, sur toutes les régions envahies, y compris les aires viscérales, à faibles doses (2000 r en 2 semaines). Les malades avaient ensuite 2 cycles de polychimiothérapie.

Les malades inclus étaient des III B, et IV, ainsi que des malades ayant rechutés (stades II à la rechute, et III à la rechute).

Les nouveaux malades ont tous eu une laparotomie (même les IV), les autres n'ont eu de laparotomie que si le traitement antérieur n'avait pas été à visée radicale.

20 malades n'ont pas été mis en rémission, et sont presque tous morts, 2 sont morts de complications septiques.

Les 75% restants (60 malades) ont été mis en rémission, dont 54 (90%, soit 67% des malades) le demeurent, pour un recul variable entre 1 et 6 ans. L'un d'entre eux a fait une leucose aigue.

Deux éléments semblent influencer le traitement : l'âge, le pronostic étant mauvais après 40 ans, et peut-être le traitement antérieur, (2 malades seulement ont déjà eu une association radiochimiothérapiques, ce furent 2 échecs).

Enfin, les auteurs ont eu des problèmes de tolérance ; notamment les cures de polychimiothérapie après radiothérapie ont du être retardé d'environ un mois.

CASE (32) a publié un essai dont le principe est le même.

37 malades ont reçu 4 cures de polychimiothérapie (2 cures de MOPP en alternance avec 2 cures d'ABVD) puis 2000 R sur les aires ayant une taille initiale de plus de cinq centimètres, en 2 semaines.

Ensuite, 3 cures de chimiothérapie étaient refaites en 3 mois, suivies la 2^o année par une polychimiothérapie faite en alternance et tous les 2 mois de MOPC) (MOPP sans PREDNISONE) ou de (A)BVD (ABVD sans ADRIAMYCINE). La moitié des malades recevaient du LEVAMIZOLE à partir du 10^o mois.

La rémission complète était affirmée sur les critères habituels (sans 2^o biopsie) et la rémission partielle si elle était supérieure à 50%.

Là encore, les reculs sont courts ; mais tous les malades ont été mis en rémission, dont 89% en rémission complète ; les 4 autres rémissions sont partielles. 3 malades ont rechuté.

Les malades qui ont le moins bien répondu à ce protocole sont encore une fois les malades ayant eu auparavant l'association radiochimiothérapique (6 rémissions complètes pour 9 malades).

Enfin, là encore, la tolérance fut moyenne, mais les auteurs avaient pris de nombreuses précautions : baisse des doses en cas de leucothrombopénie, limitation de la dose d'ADRIAMYCINE à 200 mg/m² en cas d'irradiation médiastinale,) 350 mg/m² dans le cas contraire.

GROZEA (77) a traité, dans un essai prospectif, 40 stades III A et B, tous laparotomisés.

Il s'agissait de comparer la chimiothérapie seule (10 cures de MOPP-BLEOMYCINE) contre 3 cures du même protocole précédant une irradiation lymphoïde totale.

Le recul n'est que de 2 ans ; les auteurs observent 77% de mises en rémissions dans les 2 branches, avec pour le moment des résultats non différents dans les branches A et B.

Ils ont observé 3 décès et 3 rechutes.

Dans un essai antérieur, portant sur les stades III A et B (sur 123 malades) ces mêmes auteurs notaient, après 3 MOPP suivis d'une irradiation lymphoïde totale :

- 90% de rémission pour les stades III A, 85% pour les stades III B ; à 5 ans les survies étaient de 83% pour les III A, 66% seulement pour les III B.

O'CONNELL (142) a comparé, sur 25 malades III A laparotomisés, l'irradiation élargie seule (mantelet + irradiation des aires sous-diaphragmatiques histologiquement envahies et des aires adjacentes) et une combinaison radio-chimiothérapique (mantelet + irradiation des aires sous-diaphragmatiques envahies et 6 MOPP). Les irradiations étaient faites à fortes doses.

La série est courte et le recul aussi. Mais on peut noter que les 4 malades ayant rechuté faisaient partie des malades traités par radiothérapie seule.

Citons aussi JACQUILLAT (88) qui note que parmi les stades III observés à St LOUIS, on remarque que lorsque les malades ont eu après leurs 6 cures de MOPP une irradiation complémentaire (qu'elle soit prophylactique ou complémentaire) la durée des rémissions est significativement meilleure (92% à cinq ans après association chimio-radiothérapique, contre 56% après chimiothérapie seule) ; mais les doses ne sont pas précisées, et il s'agit d'une étude rétrospective.

Un problème annexe a été soulevé par HOOGSTRAATEN et GLIDEWELL (203).

C'est celui de la chronologie de la séquence radio-chimiothérapie; En effet, pour des stades III, ces auteurs observent, pour les malades dont le traitement a pu être mené à bien, que la médiane de durée de la première rémission est plus longue dans le groupe ayant d'abord la chimiothérapie que dans celui qui a reçu d'abord la radiothérapie.

Il s'agissait toutefois d'une chimiothérapie très faible.

C) Les problèmes spécifiques des Atteintes Viscérales. Stades IV.

L'atteinte médullaire dans la maladie de HODGKIN pose un certain nombre de problèmes, celui de son diagnostic.

Nous n'avons développé que les localisations viscérales, les plus souvent rencontrées, soit au moment du diagnostic initial, soit en cours d'évolution des maladies de HODGKIN.

C'est la raison pour laquelle nous avons négligé des localisations neurologiques (204), endocriniennes ou cutanées, ainsi que les localisations digestives, qui posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques très particuliers, sortant un peu du cadre où nous nous sommes placés.

Celui de sa signification. Il est simple puisque l'atteinte médullaire ne peut se faire que par voie hématogène.

Toutes les formes avec envahissement médullaire sont donc des formes diffuses.

On sait maintenant que le myélogramme est un mauvais examen pour leur diagnostic, mais, même si l'on pratique une biopsie médullaire systématiquement au cours du bilan initial d'un malade atteint de maladie de HODGKIN, on n'est jamais certain, si elle est négative, d'éliminer cette atteinte.

En effet, ces atteintes peuvent être focalisées, et on peut toujours penser que la biopsie n'a pas porté sur un territoire concerné.

Une façon de remédier à cet inconvénient serait de multiplier les biopsies, mais là encore, l'argument ci-dessus reste valable. On voit néanmoins se multiplier les séries où les malades ont deux biopsies de moëlle systématiques (140).

sur 107 malades, O'CAROLL (140) a trouvé 14% de biopsies de moëlle positives d'emblée, soit 15 malades. 10 de ces 15 malades n'avaient que cette atteinte viscérale, ce qui confirme l'importance de cet examen. 2 malades (sur 3 malades de la statistique) avaient un grade histologique 4, 6 sur 27 (22%) un grade histologique 3, 5 sur 64 (8%) un grade histologique 2. Seuls ces derniers malades avaient des globules blancs, des lymphocytes, un taux d'hémoglobine et un compte de plaquettes significativement plus bas que les malades de même type histologique sans envahissement médullaire. O'CAROLL n'a pas précisé les signes cliniques d'évolutivité de ces malades.

Pronostic des stades IV B M.

Très peu d'étude ont étudié ce point.

Pour JACQUILLAT (88) cette localisation ne constitue pas un élément pronostique fâcheux, mais la polychimiothérapie a été suivie de traitements d'entretien non prospectifs, radio ou chimiothérapique.

L'Ecole de STANFORD (165) ne détaille pas non plus ce point particulier.

FREI (58), n'en parle pas non plus et indique simplement que les stades IV B sont ceux dont les taux de mise en rémission sont les plus bas par 6 cures de MOPP (57% contre 84% pour les IV A). De VITA (50) ne cite pas de chiffre non plus, mais remarque que ce sont aussi les stades IV B qui rechutent le plus (63% de rechutes).

Par ailleurs, on peut poser le problème de la tolérance hématologique des polychimiothérapies chez ces malades présentant une localisation médullaire. Aucune étude ne semble avoir été consacrée à l'analyse de ce point particulier. On peut penser que ces malades ont en effet une réserve hématopoïétique diminuée

Quant à la thérapeutique de ces stades IV avec atteinte médullaire, peu d'études lui ont été consacrées.

CRAMER (42) observe sur 19 malades, 11 rémissions après polychimiothérapie seule. Ces malades ont ensuite bénéficiés d'un traitement d'entretien et de réinductions. Aucune rechute médullaire isolée n'a été observée mais, 5 rechutes ganglionnaires devraient inciter à proposer une irradiation ganglionnaire à ces malades.

ROSENBERG (165) publie des résultats légèrement différents. Il montre en effet que sur les stades IV non hépatiques, le fait de rajouter une irradiation lymphoïde totale à 6 cures de MOPP n'influence ni la survie, ni les taux de rechutes de ces stades IV. Mais, il ne s'agit pas exactement des mêmes malades que dans l'étude précédente.

Les lésions osseuses

Ce sont rarement des lésions révélatrices. Elles surviennent, en effet, plus souvent en cours d'évolution. Leur diagnostic est difficile, les signes fonctionnels étant souvent en avance sur les signes radiologiques. Il faut insister sur l'intérêt des cartographies osseuses, notamment au Stontium radio-actif pour leur diagnostic précoce (182).

Les os les plus fréquemment atteints sont les vertèbres, surtout lombaires, le bassin, le sternum, les côtes, les clavicules. Les os longs et le crâne sont plus rarement touchés. Radiologiquement l'aspect le plus fréquent est celui d'une ostéolyse d'allure plus ou moins régulière, avec parfois érosion corticale.

Des aspects de condensation sont possibles, plutôt nodulaires, parfois diffus (vertèbre d'ivoire). Des épaississements corticaux peuvent se rencontrer.

Des aspects mixtes, à la fois ostéo-condensants et ostéolytiques, que les tomographies mettent souvent mieux en évidence, sont en fait plus fréquents que les ostéo-condensations pures.

Enfin, on a observé des aspects de réaction périostée avec image en feu d'herbe.

La biologie peut aider au diagnostic en montrant une hypercalcémie, une élévation des phosphatases alcalines.

La signification de ces lésions est variable. Tantôt, il s'agit de lésions de contiguité développées à partir d'une localisation ganglionnaire de voisinage. C'est parfois le cas d'une lésion de la partie antérieure d'une vertèbre ou du sternum. Leur pronostic est, en principe, bon.

Ailleurs, il s'agit d'une localisation isolée témoignant alors du caractère diffus de la Maladie ; elle nécessite, certes, un traitement local, mais aussi un traitement par voie générale. Le pronostic en est plus réservé.

Les lésions pulmonaires

Survenant dans 15 à 40 % des cas (BOSLY 21), le plus souvent tardivement, leur physiopathologie est variable (28).

Il peut s'agir :

- d'une atteinte hilaire par contiguité à partir d'une localisation ganglionnaire médiastinale, souvent volumineuse. Si classiquement, son pronostic était bon, car il s'agissait d'une atteinte classée E, on a vu que LEVI et WIERNIK (117, 118) considèrent que le pronostic en est médiocre. Le taux de récurrences locales après radiothérapie seule est important et une chimiothérapie complémentaire semble nécessaire.
- Il est souvent difficile de les différencier d'une atteinte pulmonaire à partir d'une adénopathie hilaire, mais par voie lymphatique péribroncho-vasculaire. Ici encore, la thérapeutique doit être lourde.

- D'une atteinte par voie lymphatique sous-pleurale, avec image de lymphangite carcinomateuse, avec ou sans pleurésie, le plus souvent elle aussi de nature spécifique. Ce mode d'extension est habituellement tardif.

- De lésions nodulaires parenchymateuses uniques ou multiples, survenant par dissémination lymphatique ou hémotogène dont on a pu observer des aspects de cavitation secondaire par nécrose. Là encore, se sont souvent des manifestations tardives. BOSLY (21) a publié une série de dix sept observations d'atteintes pleuro-pulmonaires de maladie de HODGKIN. Dans 13 cas d'atteinte pulmonaire pure, le diagnostic est difficile. C'est la biopsie pulmonaire qui est le meilleur examen (3 résultats positifs pour 3 examens). La fibroscopie n'a permis le diagnostic par biopsie bronchique que deux fois sur six ; la cytologie des crachats n'a retrouvé de cellules de Sternberg qu'une fois. Parmi les lésions nodulaires, l'auteur isole les nodules à topographie sous-pleurale, sensible pour lui à la polychimiothérapie de type MOPP. Il s'agirait de lésions localisées, ne témoignant pas d'une dissémination du processus Hodgkinien, à l'inverse des nodules intra-parenchymateux. Le pronostic de ces derniers reste, quant à lui, médiocre. Quant aux lésions pleurales, le diagnostic de spécificité est le plus souvent difficile. Leur mécanisme en est volontiers non pas proprement pleural mais mécanique : compression ou blocage lymphatique. Cette physiopathologie expliquerait la localisation gauche habituelle de ces épanchements. Le pronostic en serait malgré tout mauvais.

WEH (192) a publié une série de 20 cas, avec atteinte pulmonaire d'emblée. Tous ces malades présentaient une atteinte médiastinale associée : il s'agissait donc uniquement d'atteintes par contiguïté.

Après 6 mois de polychimiothérapie, 12 malades ont vu leur image radiologique se normaliser, mais 4 seulement étaient en rémission complète. Parmi les 8 autres malades, 3 rémissions ont été obtenues par radiothérapie ganglionnaire complémentaire (sur 4 malades) et une rémission complète par chimiothérapie (sur 4 malades). Les 8 malades ayant conservé une image pulmonaire n'ont pas pu être mis en rémission complète.

Globalement, la survie au 72^e mois est mauvaise (40%) mais l'auteur insiste ici aussi sur la nécessité d'une association radiochimiothérapie.

Les lésions hépatiques

On a vu que leur diagnostic n'est pas toujours facile (KAPLAN 103, SWEET 182). Ni la clinique, ni la biologie, ni les cartographies ne permettent d'éliminer formellement une localisation Hodgkienne du foie.

Même les biopsies, pourtant le meilleur moyen diagnostique, (SWEET 182) ne permettent pas d'arriver à une fiabilité absolue notamment en cas d'atteinte nodulaire hépatique et si elles sont faites par voie transcutanée.

Quant au traitement, si l'on exclue les perfusions d'antimitotiques faites par voie intra-artérielle (REVOL 157) il faut rappeler la méthode proposée par KAPLAN (101). Après irradiation hépatique par voie externe, jusqu'à 2200 r en deux semaines et demi, les malades recevaient une injection d'Or colloïdal radioactif (Au 198) d'environ 30 à 40 mCi. Les rayonnements B émis par l'isotope venant se localiser dans le foie complétaient le traitement donné par voie externe. Si la tolérance hépatique a paru raisonnable, la toxicité médullaire est, elle importante. Il semble souhaitable, pour améliorer le rendement de la méthode que le malade ait été splénectomisé.

Bien que en 1973 (104), les résultats, tant pour les stades IV hépatiques, que pour les stades II S, III S, A et B fussent comparables à ceux obtenus par l'irradiation externe seule plus polychimiothérapie, l'Ecole de STANFORD a abandonné la technique à l'Or radioactif. Elle continue toutefois les irradiations externes associées à la polychimiothérapie.

En conclusion

Un nombre finalement limité d'études ont été publiées sur les formes étendues de la maladie de HODGKIN. Certes, certains points semblent se dégager, mais beaucoup de problèmes restent sans solution.

Le progrès le plus prometteur provient des tentatives de définition des formes localisées et généralisées à l'intérieur des stades III. Certes, si la conception classique enterinée par la classification d'ANN ARBOUR semble caduque, on peut encore hésiter - soit à suivre KAPLAN, qui pense que les formes III A relèvent de la radiothérapie seule et les formes III B de l'association radiochimiothérapie.

- Soit suivre DESSER, qui ne tient pas compte de la présence ou de l'absence des signes cliniques d'évolutivité. Pour lui l'atteinte de la rate ou des ganglions coeliaques ou portaux indique une forme encore localisée (stade III 1), une atteinte des autres ganglions abdominaux, une forme généralisée (stade III 2).

Il est vraisemblable que d'ici quelques années une réponse plus nette sera donnée et que même certains nouveaux affinements seront survenus. Mais quelque soit la limite de ces formes généralisées, les progrès thérapeutiques n'y sont pas spectaculaires.

On sait certes maintenant que la polychimiothérapie seule obtient environ 50% de rémission à 5 ans, ce qui n'est pas suffisant.

Les progrès semblent pouvoir venir de deux voies :

- soit adjonction, notamment dans certaines formes avec atteinte viscérale, d'une chimiothérapie d'entretien ou de réinduction intermittente. Ces essais ne seraient pas contradictoires avec les résultats constatés jusque là ;

On peut, en effet, penser que dans certaines indications bien précises la chimiothérapie d'entretien puisse être une thérapeutique valable.

- Soit association radio-chimiothérapique et, là encore, plusieurs méthodes semblent possibles.
Irradiation lymphoïde totale, comme le préconise KAPLAN, notamment pour les stades III B, ou encore, irradiation à plus faibles doses sur les aires largement envahies au départ ou sur les viscères initialement touchés. C'est la solution proposée par PROZNITS ou BONADONNA. Mais l'atteinte médullaire n'est pas irradiable.

Quoiqu'il en soit, il n'y a actuellement aucun essai ayant comparé ces techniques et il serait donc hasardeux de préconiser l'une ou l'autre.

Quant à choisir la chimiothérapie la plus adéquate, ici encore, aucun argument ne plaide formellement pour l'une ou pour l'autre. En tout état de cause, il ne semble pas qu'une localisation réponde, préférentiellement, à un Protocole chimiothérapique plutôt qu'à un autre.

V - LE PROBLEME DU BILAN PRE-THERAPEUTIQUE -

- 1) PLACE DE LA LAPAROTOMIE :

Il convient avant de conclure de revenir sur un problème important qui est celui de la laparotomie.

Ainsi que nous l'avons vu, la plupart des séries que nous avons décrites incluait les malades laparotomisés. Leur bilan pré-thérapeutique était donc précis.

Mais comme le note AMIEL (3) la pratique systématique des laparotomies n'a pas résolu tous les problèmes. Il est toujours impossible, sur la seule présentation clinique, anatomo-pathologique et biologique de prévoir quelles seront les constatations opératoires.

En théorie, il serait donc logique de proposer une laparotomie avec splénectomie à tous les malades.

Toutefois, ce geste n'est pas anodin, exposant au risque opératoire lui-même, aux inconvénients tardifs de la splénectomie.

Enfin, la splénectomie en soi n'est peut-être pas anodine chez ces malades immuno-déprimés ; notamment, quand on sait qu'on enlèvera statistiquement environ 70 % de rates saines dans les formes localisées. La splénectomie pourrait après tout influencer sur la survie. Curieusement, ce problème n'a pas reçu de réponse, mais un essai est en cours à l'E.O.R.T.C. (TUBIANA) (189), pour éclaircir ce point, qui compare splénectomie et irradiation splénique.

A l'inverse, ne pas connaître l'étendue des lésions abdominales est un sérieux inconvénient, spécialement pour cette maladie d'autant plus curable que le traitement aura concerné toutes les localisations anatomiques.

Un des arguments que l'on entendait souvent - pas de laparotomie si le plan thérapeutique ne doit en subir aucune modification - est de moins en moins invocable.

En effet, comme on l'a vu tout au long de cet exposé, la tendance en matière de thérapeutique pour la Maladie de HODGKIN se résume à aller vers la diminution des traitements tout en proposant un traitement le plus adapté possible à la présentation clinique que l'on a en face de soi. On remarque, en effet, que l'éventail des traitements, en fonction des présentations cliniques, tend à beaucoup s'élargir. Il faut donc avoir le meilleur bilan possible avant de traiter un malade (FULLER) (62). Notamment, il ne semble guère défendable de proposer de minimiser les traitements si l'on n'a pas un inventaire pré-thérapeutique complet. On s'exposerait alors à ne pas traiter, par exemple, une localisation sous-diaphragmatique méconnue d'une présentation clinique II A, ce qui paraît actuellement inadmissible.

Certains Auteurs ont même été jusqu'au bout de cette logique en proposant de laparotomiser tous les

STADES IV ! (GLATSTEIN) (71) en arguant que ces malades rechutaient surtout dans les aires massivement envahies au départ ; par cette méthode, on en ferait l'inventaire systématique.

A l'inverse, il faut reconnaître que dans certaines conditions cliniques, on sait que la laparotomie a de grandes chances d'être négative - que le risque de rechute s'il existe est faible - que si la rechute se fait, elle sera sans doute de bon pronostic, car ganglionnaire - La laparotomie, dans ces cas-là est peut-être illégitime, à condition qu'une thérapeutique "complémentaire" soit faite systématiquement.

Dans les stades I A et II 1 A la laparotomie semble inutile, à condition de rajouter une polychimiothérapie capable de stériliser une éventuelle lésion splénique (2,5 % de rechutes pour BAYLE-WEISGERBER) (10).

Dans les stades I B, II, III on a le choix entre 2 attitudes :

- soit polychimiothérapie puis radiothérapie sans laparotomie ; les malades mis en rémission complète gardaient pour 7 % d'entre eux, une rate positive dans l'étude citée, ce qui reste un pourcentage tolérable. On peut, d'ailleurs, éventuellement proposer une irradiation splénique complémentaire.
- soit laparotomie dans les stades II n A, II B et III A afin de traiter le maximum de malades par la radiothérapie seule ; on garde alors la polychimiothérapie pour les rechutes éventuelles -
- pour les stades cliniques III B le choix est plus délicat. On peut soit les laparotomiser pour essayer d'éviter aux malades III 1, la polychimiothérapie ; soit on conserve la classification de KAPLAN. En ce cas, le protocole ne sera pas modifié par la laparotomie, et elle est alors inutile.
- Enfin, pour les stades IV ; certes on sait que les rechutes surviennent surtout dans les territoires initialement envahis mais d'un autre côté, les résultats des traitements de ces stades sont assez mauvais et les rechutes souvent pluri-focales. On peut donc raisonnablement se demander si les positions maximales de l'ECOLE DE STANFORD sont défendables.

- 2) LES TECHNIQUES D'EXPLORATION NON INVASIVES -

Néanmoins si l'on disposait d'explorations non invasives suffisamment fiables pour prévoir, avec précision, l'état abdominal, on pourrait alors reconsidérer le problème de la laparotomie.

HARRIS a repris récemment ce problème (80), sur plusieurs études, y compris une étude personnelle de 124 malades, dont 108 exploitables. Pour ces Auteurs et pour les malades qu'ils ont analysés les tests qui ont eu une meilleure corrélation avec les

constatations anatomiques sont la lymphographie (10 % de faux négatifs) et la cartographie hépatique au Technetium 99 (2 % de faux négatifs).

En revanche, pathologiques, ces 2 examens doivent être interprétés avec précaution. HARRIS retrouve 65 % de faux positifs pour la lymphographie et 100 % pour la cartographie hépatique (80).

Même ces méthodes n'ont pas une valeur absolue car il existe des séries où l'on ne retrouve même pas ces résultats. Cela pourrait provenir des différences de critères retenues par les Auteurs dans l'interprétation des résultats.

. Les cartographies spléniques ou les urographies intra-veineuses ne semblent pas des examens fiables.

Il est donc nécessaire d'introduire de nouveaux examens pour améliorer les correspondances entre prévisions pré-opératoires et atteintes anatomiques.

Sans doute les cartographies ganglionnaires au GALLIUM 67 et la tomo-densimétrie abdominale permettront d'améliorer les correspondances, alors que les premiers résultats des échographies abdominales semblent décevantes. Ainsi pourrait-on envisager, si les corrélations clinico-pathologiques s'avéraient bonnes, de se passer de la laparotomie, au moins dans certains cas.

- a) La tomo-densimétrie est un examen appelé à un développement prometteur en matière de Maladie de HODGKIN.

Il est évident que cette méthode est appelée à un grand avenir :

- parce qu'elle est non invasive,
- parce qu'on peut la répéter. Elle permet une surveillance thérapeutique, en appréciant les variations de volume des lésions.
- parce qu'elle explore des territoires difficilement explorables par d'autres méthodes (territoires rétro-sternaux, para-aortiques et sus-mésocoliques, mésentériques) -

GASTAUT (64) a publié une série de 100 malades dont 77 lymphomes. 40 Malades avaient une Maladie de HODGKIN.

Tous ces malades ont été explorés avec un tomo-densimètre corporel total de première génération et ont eu six coupes, thoracique (bifurcation trachéale), hépatosplénique, sus-mésocolique (explorant notamment la région coeliaque) rénale (l'espace rétro-péritonéal) lombaire et pelvienne (chaines iliaques primitives). La qualité de l'appareillage nécessitant des temps de pose longs, a fait que certaines zones sont difficiles à explorer du fait de mouvements, thorax (coeur et poumons), et abdomen (gaz, péristaltisme)

- Ainsi si la tomo-densimétrie n'a rien apporté par rapport à la radiographie classique pour l'exploration des hiles pulmonaires, elle apporte des précisions pour la région rétro-sternale, ou pour la mise en évidence d'épanchements pleuraux minimes.

- Pour ce qui est des volumes hépatiques et spléniques, l'appareil utilisé ne semble pas pouvoir trancher dans les cas où les moyens conventionnels ont échoué, sauf cas particulier. En revanche, l'étude de la densité des images hépatiques semble pouvoir apporter des éléments intéressants. En effet, cet examen semble constituer un apport important dans l'exploration des régions sus-mésocoliques para-aortiques, dont on sait que la lymphographie ne les visualise presque jamais.

Ce point mérite une attention particulière, car si assez souvent, ces malades ont une lymphographie pathologique, dans quelques cas, la lymphographie était normale ; certains malades n'ont donc qu'une atteinte rétro-péritonéale haute. L'Auteur insiste sur la présence d'adénopathies rétro-aortiques sus-mésocoliques qui coïncident souvent avec une lymphographie pathologique.

- . Au niveau lombaire, la correspondance lymphographie-tomodensimétrie paraît excellente.
- . Au niveau pelvien, les difficultés techniques sont importantes. Néanmoins, la corrélation lymphographie-tomodensimétrie est, là aussi, bonne : un des avantages de la tomo-densimétrie est néanmoins de pouvoir mettre en évidence des adénopathies, au cas où la lymphographie est impossible. C'est notamment le cas s'il existe des adénopathies compressives.

L'Arrivée d'appareils de seconde génération va sans doute accroître les possibilités immenses de cette méthode.

JONES a publié des données portant sur 40 malades (Maladies de HODGKIN et lymphomes malins non HODGKINIENS).

- . bien qu'utilisant un appareil plus récent permettant des coupes tous les centimètres et demi.

Leurs conclusions se rapprochent de celles de GASTAUT.

La correspondance entre les méthodes classiques et la tomo-densimétrie leur paraît bonne pour les poumons, les adénopathies rétro-péritonéales (96 % de correspondances), et les adénopathies mésentériques.

En revanche, comme GASTAUT, mais à l'inverse de KREEL (107 la correspondance est moins bonne pour le médiastin (la tomo-densimétrie trouvant plus d'images suspectes que les radio et tomographies conventionnelles) ; pour le foie et la rate (où le caractère spécifique des lésions est difficile à affirmer), la technique semble aussi un peu décevante.

En tout état de cause, il est nécessaire d'attendre afin de pouvoir juger sur un plus grand nombre de cas. Il est permis de penser qu'avec l'acquisition d'une expérience plus grande et les progrès techniques, cet examen prendra dans l'exploration abdominale de ces malades, une place capitale.

- b) Les cartographies au GALLIUM 67 : (SWEET 182)

Il s'agit d'un moyen d'investigation couramment utilisé, outre-Atlantique, mais peu utilisé en FRANCE, peut-être en partie pour des raisons pécuniaires.

Il s'agit d'un isotope qui s'accumule dans le système "réticulo-endothélial" et dans les zones tumorales ou inflammatoires.

Notamment il s'accumule dans les ganglions lymphomateux, mais aussi normalement dans le naso-pharynx, les glandes salivaires, les os, le foie, la rate et dans les zones inflammatoires.

Il s'agit d'une bonne méthode lorsqu'elle est positive (les faux positifs sont estimés à moins de 10 %) HORN (83).

Mais à l'opposé, une cartographie négative n'exclut pas un envahissement, loin s'en faut (50 % de faux négatifs) HORN (83).

C'est notamment pour l'abdomen que cette procédure est le plus souvent prise en défaut. Les raisons principales en sont la visualisation normale du foie, de la rate, du colon et du cadre osseux avec un risque de superposition de ces images normales et de ganglions atteints ; par ailleurs, les adénopathies lymphomateuses doivent être assez grosses pour être visualisables (3cm environ). Mc CAFFREY. (126) -

- c) Les Ultra-Sons :

Il s'agit d'une méthode encore peu développée et pour laquelle les appareillages continuent à faire des progrès.

Là encore, peu de séries importantes ont été publiées. Une seule semble d'un optimisme surprenant puisqu'elle trouve une correspondance de 98 % entre la technique et les constatations anatomiques pour 56 atteintes sous-diaphragmatiques (BRASCHO cité in SWEET - 182)

De tels résultats demandent à être confirmés. Une limite à cette technique reste qu'elle n'est capable de déceler que les ganglions augmentés de volume.

- d) Conclusions :

Il faudra quoiqu'il en soit suivre ces études d'assez près. En effet, SWEET paraît optimiste sur les chances de prédictions correctes d'une atteinte sous-diaphragmatique par la conjonction de la lymphographie, des ultra-sons et des cartographies au GALLIUM, sans parler de la tomodensimétrie.

Si, comme cet Auteur l'affirme, la positivité de 2 de ces 3 stades signe un envahissement sous-diaphragmatique

dans 95 % des cas, on pourrait alors se passer de la laparotomie exploratrice.

D'autres problèmes devraient néanmoins être réglés.

- La conduite à tenir vis-à-vis de la rate, l'exploration du foie (et notamment l'obtention des biopsies hépatiques)
- La laparoscopie pourrait être utile, et surtout, la certitude d'une connaissance absolue de la topographie exacte des lésions sous-diaphragmatiques.

C O N C L U S I O N S

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié une série de 81 observations, colligées en vingt ans dans un seul Service. En séparant les malades en trois groupes d'égale importance, suivant les traitements reçus (radiothérapie limitée, radiothérapie élargie, associations radiochimiothérapiques), les constatations suivantes sont faites :

La série la plus ancienne a une survie globale de 58 % à cinq ans. Les formes généralisées ont une survie de 54 %, contre 69 % pour les formes localisées, mais les formes généralisées ont bénéficié d'une chimiothérapie de rattrapage.

La seconde série présente des résultats superposables ; cela montre sans doute que notre conception de la radiothérapie élargie était insuffisante.

La troisième série présente, en revanche, des résultats meilleurs puisque 75 % des malades survivent à 42 mois, 60 % des malades n'ayant pas rechuté.

L'adjonction d'une chimiothérapie a entraîné dans les stades généralisés (III et IV) un progrès significatif en ce qui concerne les rechutes par rapport à la série précédente. Ce résultat est intéressant car la série est pourtant petite et le recul court. Nous espérons qu'avec un recul plus long, cet avantage se répercutera sur les survies de façon plus significative.

A propos de cette série, nous avons fait une revue de la littérature concernant les acquisitions thérapeutiques en matière de Maladie de HODGKIN. Les conclusions essentielles que l'on peut en retirer sont les suivantes :

- . Certains critères pronostiques classiques demeurent.
Les formes généralisées gardent un pronostic moins bon que les formes localisées. Les malades en première rémission à cinq ans sont d'environ 60 % dans le premier groupe, au moins 90 % dans le second.
Dans ces formes localisées, la présence ou l'absence de signes généraux d'évolutivité, ou d'une vitesse de sédimentation élevée, ne constituent plus des critères pronostiques mais incitent à proposer un traitement complémentaire plus important s'ils sont présents. En revanche l'importance de l'histo-prognostic semble diminuée.
- . Le diaphragme n'est plus la limite absolue faisant la différence entre formes localisées et généralisées : en effet certaines formes sus et sous-diaphragmatiques semblent encore "localisées", c'est-à-dire curables par une radiothérapie seule. Les critères permettant de délimiter ces formes se

précisent, mais ne sont pas encore absolument certains.

- . Dans les formes localisées, la présence de grosses localisations tumorales, notamment médiastinales, doivent inciter à la prudence. Il n'est pas certain que la seule radiothérapie puisse les guérir.
- . Dans les formes généralisées, la thérapeutique doit être lourde. En effet, la polychimiothérapie est, certes, une acquisition thérapeutique capitale, en tout cas, supérieure à la mono-chimiothérapie. Mais, on peut attendre 50 % de rechutes environ si on se limite à cette seule arme thérapeutique. Un traitement complémentaire s'impose dont les modalités ne sont pas claires et pour lesquelles les présentations cliniques, et notamment les atteintes viscérales, pourraient intervenir.
- . L'alourdissement des protocoles thérapeutiques, et notamment des associations radio-chimiothérapiques, s'il a permis une amélioration des résultats, s'est accompagné de complications plus fréquentes. Il faut surtout citer les accidents aplasiques et les néoplasies secondaires. Il importe donc d'essayer de réduire ces thérapeutiques afin d'éviter des sur-traitements inutiles dans certaines formes. Toutefois, à notre sens, ces réductions thérapeutiques ne sont licites que si le bilan pré-thérapeutique de ces malades a conduit à une connaissance exacte de l'extension de la maladie, et dans chaque cas. Aussi, il convient d'avoir un bilan sous-diaphragmatique le plus complet possible. Actuellement seule la laparotomie est en mesure de fournir les renseignements adéquats ; mais il est permis de penser que de nouvelles techniques, notamment les ultra-sons et surtout la tomo-densimétrie, permettront en s'ajoutant aux techniques déjà éprouvées, d'arriver aux mêmes résultats ; l'économie d'une laparotomie, du moins exploratrice, sera alors possible. Enfin, il nous semble que dans certaines formes très localisées, et à l'inverse, dans certaines formes très étendues on peut se passer de la laparotomie : le risque de trouver une localisation spécifique est dans un cas trop petit, dans l'autre, trop grand, pour que la thérapeutique de ces formes soit réellement modifiée.

A la condition de ce bilan exact, on devra s'efforcer d'éviter les combinaisons radio-chimiothérapiques inutiles. En effet, on sait maintenant que les rechutes survenant après radiothérapie seule, notamment si elles sont ganglionnaires, ont un pronostic relativement bon.

Aussi les formes radio-curables devront être au maximum traitées par la seule radiothérapie afin de garder possible le recours chimiothérapique.

Quant aux rechutes après associations radio-chimiothérapiques, ou chimiothérapie seule primaire, il faut espérer que les premiers résultats obtenus par des chimiothérapies secondaires, sans résistances croisées avec les précédentes, se maintiendront, voire même s'amélioreront.

- . De toutes façons de nombreux essais sont en cours.
On doit espérer que leurs résultats rendront ces conclusions
pourtant optimistes, très provisoires, et ce, dans un proche
avenir.

B I B L I O G R A P H I E

- 1- AISENBERG AC, GOLDMANN J.M.
Prolongation of survival in HODGKIN's disease
Cancer 27, 802, 1971.
- 2- AMIEL JL, MATHE G, TUBIANA M, SCHLUM, BERGER J.R, ROUESSE J, POUILLART P
Traitement des maladies de HODGKIN stades III B et IV par la séquence
chimiothérapie, radiothérapie, chimiothérapie.
Bull Cancer 58, 191-202, 1971.
- 3- AMIEL JL, DROZ JP.
Staging and treatment of HODGKIN's disease
Europ J. Cancer, 14,1-4, 1978.
- 4- ARSENEAU JC, SPONZO RW, LEWIN DL, SCHNIPPER LE, BONNER H, YOUNG RC,
CANELLOS GP, JOHNSON RE and De VITA VT.
Non lymphomatous malignant tumors complicating HODGKIN's disease -
Possible association with intensive therapy.
N. Engl J Med 287,1119-1122, 1972.
- 5- ARSENEAU JC, CANELLOS GP, JOHNSON R, De VITA VT.
Risk of new Cancers in patients with HODGKIN's disease.
Cancer 40, 1912- 1916, 1977.
- 6- AUDUGE A.
Contribution à l'étude de la maladie de HODGKIN chez l'enfant.
Thèse Méd. Lyon, 1972.
- 7- BAILLET F, BRUN B, MAZERON JJ, ROCHANT H, PINON G, REYES F, VERNANT JP,
PIERQUIN B, DREYFUS B.
Association chimiothérapie - Radiothérapie dans le traitement des
formes localisées de la maladie de HODGKIN.
Valeur pronostique de la réaction à la polychimiothérapie après 3
cures de MOPP.
Nouv Rev Franç d'hématol. 18, 457-462, 1977.
- 8- BAKEMEIER R, COSTELLO W, HORTON J, De VITA V.
BCG immunotherapy following chemotherapy induced remissions of stages
III and IV HODGKIN's disease.
In Immuno therapy of Cancer : Present status trials in man.
TERRY WD and WINDHORST D Edts New-York Raven Press, 1978.
- 9- BAUTERS F, JOUET JP, CAULIER MT, WURTZ A, RIBET M, GOUDEMAND M.
Place de la laparotomie dans la conduite thérapeutique de la maladie
de HODGKIN.
Nouv Rev Franç Hematol.
18, 495-502, 1977.
- 10- BAYLE-WEISGERBER C, ANDRIEU JM, TEILLET F.
La place de la splénectomie dans le traitement de la maladie de
HODGKIN.
in Actualités hématologiques 12° édition Paris Masson Edt 1978
149-157.
- 11- BEARMAN M, PANGALIS GA, RAPPAPORT H.
Hodgkin's disease - Lymphocyte depletion type
Cancer 41, 293-302, 1978.

- 12- BERNADOU A, BLANC CM, JAMES JM, DAO C, ZITTOUN R, BILSKI-PASQUIER.
Maladie de HODGKIN= valeur des critères dits de pronostic et de
l'association radio-chimiothérapeutique dans les stades lymphoïdes
localisées (I et II).
Nouv Press Med
7, 807-812, 1978.
- 13- BICHEL J
Vaccination and HODGKIN's DISEASE
Biomedicine 29, 115, 1978.
- 14- BJÖRKHOLM M, HOLM G, MELLSTEDT H, JOHANSSON B, ASKERGREN J, SÖDERBERG G.
Pronostic factors in HODGKIN's disease.
I : Analysis of histopathology, Stage distribution and results of
therapy.
Scand. J. Haematol. 19, 487-495, 1977.
- 15- BOHANNON RA, MILLER DG, DIAMOND HD.
Vincristine in the treatment of lymphomas in leukemias.
Cancer RES.
23, 613, 1963.
- 16- BLOOMFIELD CD, VEISS RB, FORTUNY I, VOSIKA G, KENNEDY BJ.
Combined chemotherapy with cyclophosphamide, Vinblastine, Procarbazine,
and Prednisone (CVPP) for patients with advanced HODGKIN's disease-
and alternative program to MOPP.
Cancer 38, 42-48, 1976.
- 17- BONADONNA G, DeLENA M, MONFARDINI S, BERETTA G, VALAGUSSA P.
Combination chemotherapy with Adriamycin in malignant lymphomas.
Second int.symp. on Adriamycine. Brussels, 1974.
- 18- BONADONNA G, USLENGHI C, ZUCALI R.
Recent trends in the medical treatment of HODGKIN's disease.
Europ. J. Cancer 11, 251-266, 1975.
- 19- BONADONNA G, ZUCALI R, MONFARDINI S, DeLENA M, USLENGHI C.
Combination chemotherapy of HODGKIN's disease with Adriamycine,
Bleomycin, Vinblastine and Imidazole Carboxamid versus MOPP.
Cancer 36, 252-259, 1975.
- 20- BONADONNA G, ZUCALI R, DeLENA M, VAGALUSSA P.
Combined chemotherapy (MOPP or ABVD) radiotherapy approach in advanced
HODGKIN's disease.
Cancer treat. rep. 61, 769-777, 1977.
- 21- BOSLY A, MICHAUX JL, CORNU G, NOËL H, RODHAIN J.
Les localisations pulmonaires et pleurales de la maladie de HODGKIN.
Lyon Med. 235, 287-293, 1976.
- 22- BRITISH NATIONAL LYMPHOMA INVESTIGATION.
Value of Prednisone in combination chemotherapy of stage IV HODGKIN's
Desease.
Br. Med. J. 3, 413-414, 1975.

- 23- BRIZARD CP.
Le traitement de la maladie de HODGKIN.
Lyon Med. 237, 921-928, 1977.
- 24- BROOK J, GOCKA G.
Comparaison of single agent with combination therapy in HODGKIN's disease
Proc. Amer. Ass. Cancer Res (abstracts) 12,12, 1971.
- 25- CAKMAK A., SHIDNIA H, HORNBAC N, EINHORD L.
Total body irradiation with 25 M.V. photons in advanced non-HODGKIN
lymphoma on chronic lymphocytic leukemia.
Radiology 128, 503-505, 1978.
- 26- CANELLOS GP, DeVITA VT, YOUNG RC, CHABNER BA, SCHEIN PS, JOHNSON RE.
Therapy of advanced lymphocytic lymphoma : preminary report of the
randomize trial between combiantion chemotherapy (CVP) and intensive
radiotherapy.
Br. J. Cancer 31, suppl. II. 474-480, 1975.
- 27- CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSSHOF K, SMITHERS DW, TUBIANA M.
Report of the committee on HODGKIN's disease staging.
Cancer res. 31, 1860-1861, 1971.
- 28- CARCASSONE Y, GRATECOS N, FOA J, FAVRE R.
Histoire naturelle de la maladie de HODGKIN.
Rev. Prat. 24, 38-57, 38-81, 1974.
- 29- CARMEL RJ, KAPLAN HS.
Mantle irradiation in HODGKIN's Disease : and analysis of technique
tumor eradication and complication.
Cancer 37, 28-13, 28-25, 1976.
- 30- CARTER SK.
Clinical trials and combination chemotherapy.
Cancer chemother. rep. 2, 81-97, 1971.
- 31- CARTER SK, LIVING STONE RB.
Single agent therapy for HODGKIN's disease.
Ach. Intern. Med. 131, 377,1973.
- 32 - CASE DC, YOUNG CW, NISCE L, LEE BJ III, CLARKSON BD.
Eight drugs combination chemotherapy (MOPP and ABDV) and local
radiotherapy for advanced HODGKIN'sdisease.
Cancer treat. rep. 60, 1217-1223, 1976.
- 33- CASE DC, YOUNG CW, LEE BJ III.
Combination chemotherapy of MOPP resistant HODGKIN'sdisease with
Adriamycine, Bleomycin, Dacarbazine and Vinblastine (ABDV).
Cancer 39, 1382-1386, 1977.
- 34- CASSADY JR, RICHTER MP, PIRO JA.
Radiation Adriamycin interactions : preliminary clinical observations.
Cancer 36, 946-949, 1975.

- 35- CHEVALLIER P, BERNARD J.
La maladie de HODGKIN (lymphogranulomatose maligne).
MASSON et Cie, Paris 1932.
- 36- CLAVEL M. JAUBERT J.
La chimiothérapie antimytotique des tumeurs digestives.
Lyon Med. 239, 491-506, 1978.
- 37- COHEN JR.
Idiopathic thrombocytopenic purpura and HODGKIN's disease : rare occurrence of no prognostic significance.
Cancer 41, 743-746, 1978.
- 38- A collaborative study.
Survival and complications of radiotherapy of following involved and extended field therapy of HODGKIN 's disease stage I and II.
Cancer 38, 288-305, 1976.
- 39- COLTMAN CA, DELANEY FC.
Five drug combination chemotherapy for advanced HODGKIN's disease.
Clin. Rés. 21, 876-1973.
- 40- COLTMAN CA Jr, HALL W, FREI E III, MOON TE.
MOPP maintenance versus unmaintained remission of MOPP induced complete remission of advanced HODGKIN's disease.
Proc. am. Soc. clin. Oncol. 17, 289, 1976.
- 41- CORDIER JF.
les gammopathies monoclonales.
Thèse Mèd. Lyon N° 384, 1977.
- 42- CRAMER P, ANDRIEU JM, TEILLET F, JACQUILLAT C, BOIRON M, BERNARD J.
La polychimiothérapie est-elle suffisante dans la maladie de HODGKIN avec atteinte médullaire.
XVII Congress of the international society of hematology.
Abstracts, 555, Paris 1978.
- 43- DELCLOS L, BRAUN EJ, HERRERA JR, SANPIERE VA, VANROSENBECK E.
Whole abdominal irradiation by cobalt 60 : moving strip technique.
Radiology 81, 632-641, 1963.
- 44- DELCLOS L, FLETCHER GH.
Post operative irradiation for ovarian carcinoma with the cobalt 60-moving strip technique-
Clin. Obstet. Gynecol. 12, 993-1003, 1969.
- 45- DESSER RK, ULTMANN JE.
Staging of HODGKIN's disease and the lymphoma.
Med. Clin. N. AM. 57, 479-498, 1973.
- 46- DESSER RK, GOLOMB HM, ULTMANN JE, FERGUSON DJ, MORAN EM, GRIEM ML, VARDIMAN J, MILLER B, OETZEL N, SWEET D, LESTER EP, KINZI EJ, BLOUGH R.
Prognostic classification of HODGKIN's disease in pathologic stage III based on anatomic consideration.
Blood, 49, 883-893, 1977.

- 47- DeVITA VT, SERPICK AA, CARBONE PP.
Combination chemotherapy in the treatment of advanced HODGKIN's disease.
Ann. Intern. Med. 73, 881-895, 1970.
- 48- DeVITA VT, CANELLOS GP, MOXLEY JH III.
A decad of combination chemotherapy of advanced HODGKIN's disease.
Cancer, 30, 1495-1503, 1972.
- 49- DeVITA VT, CANELLOS G, HUBBARD S, CHABNER B, YOUNG R.
Chemotherapy of HODGKIN's disease with MOPP - a ten year progress report.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 17, 269, 1976.
- 50- De VITA VT, LEWIS BJ, ROSENCWEIG M, MUGGIA FM.
The chemotherapy of HODGKIN's disease.
Cancer 42, 979-990, 1978.
- 51- DIGGS CH, WIERNIK PH, LEVI JA, KVOLS LK.
Cyclophosphamide, Vinblastine, Procarbazine and Prednisone with CCNU and Vinblastine maintenance for advanced HODGKIN's disease.
Cancer 39, 1949-1954, 1977.
- 52- DURANT JR, LESSNER HE.
Development of four drug BCNU combination chemotherapy regimens.
Cancer, 32, 277, 1973.
- 53- DURANT JR, BARTOLUCCI A, GAMS RA, DORFMAN RF, VELAS-GARCIA E.
South Eastern Cancer Study group trials with nitrosoureas in HODGKIN's disease.
Cancer treat. Rep. 60, 781-787, 1976.
- 54- EASSON EC, RUSSELL MH.
The cure of HODGKIN's disease.
Br. Med. J. 1, 1704-1707, 1963.
- 55- EPSTEIN E.
Sex as a factor in prognosis of HODGKIN's disease.
Am. J. Cancer. 35, 230-233, 1939.
- 56- FERROUX R, REGAUD C, SAMSSONOV N.
Augmentation de la radio-résistance de l'épithélium séminal par des petites doses de Roentgen.
Radiophys. et radiother. 3, 281-292, 1937.
- 57- FRANSSILA KO, KALIMA TV, VOUTILAÏNEN A.
Histologic classification of HODGKIN's disease.
Cancer, 20, 1594-1601, 1967.
- 58- FREI EIII, LUCE JK, GAMBLE JF, COLTMAN CA, CONSTANZI JJ, TALLEY RW, MONTO RW, WILSON HE, HEWLETT JS, DELANEY FC, GEHAN EA.
Combination chemotherapy in advanced HODGKIN's disease : induction and maintenance of remission.
Ann. intern. Med., 79, 376-382, 1973.
- 59- FROST JW, GOLDWEIN MI, BRYAN JA.
Clinical experience with Vinca leukoblastine in far advanced HODGKIN's disease and various malignant states.
Ann. Intern. Med. 58, 584, 1962.

- 60- FULLER LM, GAMBLE JF, SCHULLENBERGER CC, BUTLER JJ, GEHAN EA.
Prognistic factors in localise HODGKIN's disease treated with regional radiation.
Radiology - 98, 641-654, 1971.
- 61- FULLER LM, GAMBLE JF, IBRAHIM E, JING BS, BUTLER JJ, SCHULLENBERGER CC.
Stage II HODGKIN's disease.
Radiology 109, 429-435, 1973.
- 62- FULLER LM, MADOC-JONES H, GAMBLE JF, BUTLER JJ, SULLIVAN MP, FERNANDEZ CM, GEHAN EA.
New Assessment of the prognostic significance of histopathology in HODGKIN's disease for laparotomy negative stage I and II patients.
Cancer, 39, 2174-2182, 1977.
- 63- GAMBLE JF, FULLER LM, MARTIN RG, SULLIVAN MP, JING BS, BUTLER JJ, SCHULLENBERGER CC.
Influence of staging celiotomy in localised presentation of HODGKIN's disease.
Cancer, 35, 817-825, 1975.
- 64- GASTAUT JA, KANDELMAN M, SARRAT P, CHEVROT L, CARCASSONE Y.
Scanographie du corps entier dans l'exploration des maladies hématologiques - résultats préliminaires (100 cas)-
Nouv. Presse Med. 7, 337-342, 1978.
- 65- GILBERT R.
Considération sur la Roentgenoth rapie des lymphogranulomes.
Abs. in Strahlentherapie. 17, 595, 1924.
- 66- GILBERT R.
Le traitement de la granulomatose maligne par la Roentgentherapie pénétrante.
Acta. Radiol. 9, 552-581, 1928.
- 67- GILBERT R, BABA ANTZ L.
Notre méthode de Roentgentherapie de la lymphogranulomatose (HODGKIN) :
- résultats  loign s-
Acta. Radiol. 12, 523-529, 1931.
- 68- GILBERT R.
Radiotherapy in HODGKIN's disease (Malignant granulomatosis) : Anatomic and clinical foundations : governing principles : results.
Am. J. ROENTGENOL. and Rad. ther. 41, 198-241, 1939.
- 69- GILMAN A, PHILLIPS FS.
The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides.
Science, 103, 409, 1946.
- 70- GLATSTEIN E, McHARDY-YOUNG S, BRAST N, ELTRINGHAM JR, KRISS JP.
Alteration in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32, 833-841, 1971.

- 71- GLATSTEIN E.
Radiotherapy in HODGKIN's disease- past achievements and future progress-
Cancer, 39, 837-842, 1977.
- 72- GOLDMAN JM, DAWSON AA.
Combination therapy for advanced resistant HODGKIN's disease.
Lancet, 2, 1224-1227, 1975.
- 73- GOLDSMITH MA, CARTER SK.
Combination chemotherapy of advanced HODGKIN's disease- a review-
Cancer, 32, 1, 1974.
- 74- GOODMAN RL, PIRO AJ, HELLMAN S.
Can pelvic irradiation be omitted in stages I and II A HODGKIN's
disease ?
Cancer, 37, 2834-2839, 1976.
- 75- GOODMAN RL, MAUCH P, PIRO AJ, ROSENTHAL D, GOLDSTEIN M, TULLIS J,
HELLMAN S.
Stages II B and III B HODGKIN's disease- results of combined modality
treatment-
Cancer, 40, 84-89, 1977.
- 76- GRIFFIN T, GERDES A, PARKER R, TAYLOR E, HAFFERMAN M, TAYLOR W, TESH D.
Are pelvic irradiation and routine staging laparotomy necessary in
clinically staged I A and II A HODGKIN's disease ?
Cancer, 40, 2914-2916, 1977.
- 77- GROZEA PN, COLTMAN CA Jr, MONTAGUE E, De PERSIO EJ, FISHER R, HOSKINS C,
JONES J.
Results of two studies from the southwest oncology group (SWOG) in the
treatment of stages III A and B HODGKIN's disease.
XVII Congress of the international society of hematology- Abstracts -
Paris, 1978.
- 78- HAMILTON PJ, DAWSON AA.
Thrombocytopenic purpura as the sole manifestation of a recurrence
of HODGKIN's disease.
J. Clin. path. 26, 70-72, 1973.
- 79- HANSON TAS.
Histological classification and survival in HODGKIN's disease - a study
of 251 cases with special reference to nodular sclerosing HODGKIN's
disease.
Cancer, 17, 1595-1603, 1964.
- 80- HARRIS JM, TANG DB, WELTZ MB.
Diagnostic tests and HODGKIN's disease.
Cancer, 41, 2388-2392, 1978.
- 81- HARRISSON DT, NEIMAN PE.
Primary treatment of disseminated HODGKIN's disease with BCNU alone,
and in combination with Vincristine, Procarbazine, and Prednisone.
Cancer, Treat. Rep. 61, 789-795, 1977.

- 82- HODGKIN T.
On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen.
Med. chir. trans. 17, 68-114, 1832.
- 83- HORN NL, REY GR, KRISS JP.
67 citrate scanning in HODGKIN's disease and non HODGKIN's lymphoma.
Cancer, 37, 250-257, 1976.
- 84- HOST H, ABRAHAMSEN AF.
Combination chemotherapy with cyclophosphamid, Vinblastine, Procarbazine and Prednisone in the treatment of malignant lymphoma.
Scand. J. Haemat., 10, 170, 1973.
- 85- HUGULEY CM, DURANT JR, MOORES RR, CHAN YK, DORFMAN RF, JOHSON L.
A comparison of nitrogen mustard, Vincristine, Procarbazine and Prednisone (MOPP) versus Nitrogen mustard in advanced HODGKIN's disease.
Cancer, 36, 1227-1240, 1975.
- 86- HUTCHINSON GB.
Anatomic patterns by histologic type of localised HODGKIN's disease.
In. Réf 103.
- 87- JACKSON H Jr, PARKER F Jr.
Hodgkin's disease : pathology.
New Engl. J. Med. 231, 35-44, 1944.
- 88- JACQUILLAT C, AUCLERC G, GEMON-AUCLERC MF, WEIL M, CHASTANG C, BOIRON M, BERNARD J.
Traitement initial de la maladie de HODGKIN par la polychimiothérapie- résultats à long terme de 226 cas-
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 18, 473-484, 1977.
- 89- JELLIFFE AM, THOMSON AD.
The prognosis in HODGKIN's disease.
Br. J. Cancer, 9, 21-36, 1955.
- 90- JOHNSON RE, THOMAS LB, SCHEIDERMAN M, GLENN DW, FAW F, HAFERMAN MD.
Preliminary experience with total nodal irradiation in HODGKIN's disease.
Radiology, 96, 603-608, 1970.
- 91- JOHNSON RE.
Management of generalize malignant lymphomata with systemic radiotherapy.
Br, J. Cancer, 31, Suppl. 11, 450-455, 1975.
- 92- JOHNSON RE, RUHL U, JOHNSON SK, GLOVER M.
Split course radiotherapy of HODGKIN's disease- local tumor control and normal tissue reactions-
Cancer, 37, 1713-1717, 1976.
- 93- JOHNSON RE, ZIMBLER H, BERARD CW, HERDT J, BRERETON HD.
Radiotherapy results for nodular sclerosing HODGKIN's disease after clinical staging.
Cancer, 39, 1439-1444, 1977.

- 94- JONES SE, BUTLER JJ, BYRNE GE, COLTMAN CA, MOON TE.
Histopathology review of lymphoma cases from the southwest oncology group.
Cancer, 39, 1071-1076, 1977.
- 95- KADIN ME, GLATSTEIN E, DORFMAN RF.
Clinical - pathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of HODGKIN's disease.
Cancer, 27, 1277-1294, 1971.
- 96- KAPLAN HS.
The radical radiotherapy of regionally localised HODGKIN's disease.
Radiology 78, 553-561, 1962.
- 97- KAPLAN HS, BAGSHAW MA, ROSENBERG SA.
Présentation du protocole d'essai radiothérapique des lymphomes malins de l'université de Stanford.
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 4, 95-100, 1964.
- 98- KAPLAN HS.
Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of HODGKIN's disease.
Cancer Res. 26, part 1, 1221-1224, 1966.
- 99- KAPLAN HS, ROSENBERG SA.
La radiothérapie segmentaire de la maladie de HODGKIN - Premiers résultats de deux essais thérapeutiques contrôlés-
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 6, 121-133, 1966.
- 100- KAPLAN HS.
Clinical evaluation and radiotherapeutic management of HODGKIN's disease and the malignant lymphoma.
N. Eng. J. Med., 278, 892-899, 1968.
- 101- KAPLAN HS, BAGSHAW MA.
Radiation hepatitis - possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy.
Radiology, 91, 1214-1220, 1968.
- 102- KAPLAN HS.
On the natural history treatment and prognosis of HODGKIN's disease.
Harvey Lectures, 1968-1969, New York Academic Press, 215-259, 1970.
- 103- KAPLAN HS.
HODGKIN's disease.
HARVARD University Press. Cambridge 1972.
- 104- KAPLAN HS, ROSENBERG SA.
Current status of clinical trials.- Stanford experience, 1962- 1972-
Nat. Cancer Inst. Monogr. 36, 363-371, 1973.
- 105- KAPLAN HS, ROSENBERG SA.
The management of HODGKIN's disease.
Cancer, 38, 796-803, 1975.

- 106- KELLER AR, KAPLAN HS, LUKES RJ, RAPPAPORT H.
Correlation of histopathology with others prognostics indicators
in HODGKIN's disease.
Cancer, 22, 487-499, 1968.
- 107- KREEL L.
CAT scanning on lymph node disease.
In. first European seminar on computerised axial tomography in
clinical practice.
Edt. by DU BOULAY GH and MOSELEY IF.
SPRINGER Edit. Berlin, Heidelberg, New-York 1977.
- 108- KRIKORIAN JG, PORTLOCK CS, ROSENBERG SA.
Treatment of advanced HODGKIN's disease with Adriamycin, Bleomycin,
Vinblastine and Imidazole - Carboxamide (ABVD) after failure of
MOPP therapy.
Cancer, 41, 2107-2111, 1978.
- 109- KUHN LE, De VITA VT, YOUNG RC.
Treatment of HODGKIN's disease using intensive chemotherapy followed
by irradiation.
Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1, 619-626, 1976.
- 110- LACHER MJ, DURANT JR.
Combined Vinblastine and Chlorambucil therapy of HODGKIN's disease.
Ann. Intern. Med. 62, 468-476, 1965.
- 111- LAIGNEL-LAVASTINE, COULAUD E.
Lymphogranulomatose, radiothérapie, guérison.
Bul. et Mem. Soc. Med. Hop. de Paris. 46, 567-570, 1922.
- 112- LANDBERG T, LARSSON LE.
HODGKIN's disease : retrospective clinico-pathological study in
149 patients.
Acta. Radiol. 8, 390-414, 1969.
- 113- Le BOURGEOIS JP, SCHLIENGER M, TUBIANA M.
Bilan des résultats de la laparotomie dans la maladie de HODGKIN.
Nouv. Presse, Med. 3, 2563, 1974.
- 114- LEDERLIN P, AYMARD JP, WITZ F, THIBAUT G.
Maladies de HODGKIN à localisation axillaire cliniquement isolée-
Intérêt de la laparotomie-
Nouv. Presse, Med. 7, 210-211, 1978.
- 115- LE FLOCH O, DONALDSON SS, KAPLAN HS.
Pregnancy following oophorectomy and total nodal irradiation in
women with HODGKIN's disease.
Cancer, 38, 2263-2268, 1976.
- 116- LEVI JA, WIERNIK PH.
The therapeutic implications of splenic involvement in stage III A
HODGKIN's disease.
Cancer, 39, 2158-2165, 1977.

- 117- LEVI JA, WIERNIK PH.
Limited extra-nodal HODGKIN's disease unfavorable prognosis and therapeutic implications.
Am. J. Med., 63, 365-372, 1977.
- 118- LEVI JA, WIERNIK PH, O'CONNELL MJ.
Patterns of relapses in stage I, II, III A HODGKIN's disease-Influence of initial therapy and implications for the future.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2, 853-862, 1977.
- 119- LOKICH JJ, FREI E III, JAFFE N, TULLIS J.
New multiple agent chemotherapy (B DOPA) for advanced HODGKIN's disease.
Cancer, 38, 667-671, 1976.
- 120- LOWENBROWN S, De VITA VT, SERPICK AA.
Combination chemotherapy with nitrogen mustard, Vincristine, Procarbazine and Prednisone in previously treated patients with HODGKIN's disease.
Blood. 36, 704-717, 1970.
- 121- LUCE LK, GAMBLE JF, WILSON HE, MONTOW RW, ISAACS BL, PALMER RL, COLTMAN CA Jr, HEWLETT JS, GEHAM RA, FREI E III.
Combined cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone therapy of malignant lymphoma.
Cancer, 28, 306, 1971.
- 122- LUKES RJ, BUTLER JJ.
The pathology and nomenclature of HODGKIN's disease.
Cancer Res., 26, 1063-1081, 1966.
- 123- LUKES RJ, CRAVER LF, HALL TC, RAPPAPORT H, RUBIN T.
Report of the nomenclature committee.
Cancer Res. 26, 1311, 1966.
- 124- LUKES RJ, TINDLE BH, PARKER JW.
Reed-STENBERG- like cells infactious mononucleosis.
Lancet, 2, 1003-1004, 1969.
- 125- LUXTON R.
Radiation nephritis.
Quart. J. Med., 22, 215-242, 1953.
- 126- McCaffrey JA, KOHN PC, DEBELLIS RA, RUDDERS R, HARVEY HA.
Clinical usefulness of 67 Gallium scanning in the malignant lymphoma.
Am. J. Med., 60, 523-533, 1976.
- 127- McELWAIN TJ, WRIGLEY PFM, HUNTER A, CROWTHER D, MALPAS JS, PECKAM MJ, SMITHERS DW, FAIRLEY GH.
Combination chemotherapy in advanced and recurrent HODGKIN's disease.
Nat. Cancer Inst. Monogr. 36, 395, 1973.
- 128- McELWAIN TJ, TOY J, SMITH E, PECKAM MJ, AUSTIN DE.
A combination of Chlorambucil, Vinblastine, procarbazine, and Prednisone for treatment of HODGKIN's disease.
Br. J. Cancer. 36, 276-280, 1977.

- 129- McMAHON B, KOLLOR EK.
Ethnic differences in the incidence of leukemia.
Blood, 12, 1-10, 1957
- 130- MAURICE P, GLIDEWELL O, JACQUILLAT C, SYLVER RT, CAREY R, PAS AT, CORNELL CJ, BURNINGHAM RA, NISSEN NI, HOLLAND JF.
Comparison of methyl CCNU and CCNU in patients with advanced forms of HODGKIN's disease, lymphosarcoma and reticulum cells sarcoma.
Cancer, 41, 1658-1663, 1978.
- 131- MILL WB, PALMER-HANES LA, PURDY JA, TILLACK TW, REINHARD EH, LOEB V, PARNELL DN, PENSKOSKE MA, FRANSSILA KO.
Extended fields : radiation therapy in HODGKIN's disease - analyse of failures -
Cancer, 40, 2896-2904, 1977.
- 132- MOORE ME, BULL JM, JONES SE, ROSENBERG SA, KAPLAN HS.
Sequential radiotherapy and the chemotherapy in the treatment of HODGKIN's disease - a progress report -
Ann. Intern. Med, 77, 1-9, 1972.
- 133- MOORES RR.
Comparison of combination therapy versus nitrogen mustard in HODGKIN's disease.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. (Abstract), 11, 58, 1970.
- 134- MORGANFELD MD, PAVLOVSKY A, ISOLA L, SOMAZA N, PAULOWSKY S, SUAREZ A, BARROS C.
Treatment of malignant lymphomas with cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine and Prednisone combination.
Proc. XIV Int. Congr. Haemat. San Paolo. (Abstracts) 1972.
- 135- MOXLEY JH III, De VITA VT, BRACE K, FREI E III.
Intensive combination chemotherapy and X irradiation in HODGKIN's disease.
Cancer Res. 27, 1258, 1967.
- 136- MURPHY S, HERSH E.
Immunotherapy of leukemia and the lymphoma.
Semin. Hematol. 15, 181-203, 1978.
- 137- MUSSHOF K.
Prognostic and therapeutic implications of staging in extra-nodal HODGKIN's disease.
Cancer, Res. 31, 1814-1827, 1971.
- 138- NICHOLSON WM, BEARD MEJ, CROWTHER D, STANSFIELD AG, VARTAM CP, MALPAS JS, FAIRLEY GH, SCOTT RB.
Combination therapy in generalized HODGKIN's disease.
Br. Med. J. 3, 7-10, 1970.
- 139- NISSEN NI, STUTZMAN L, HOLLAND JF, GLIDEWELL O.
Chemotherapy of HODGKIN's disease in studies by Acute Leukemia Group B.
Arch. Intern. Med. 131, 396-401, 1973.
- 140- O'CARROLL DI, McKENNA RW, BRUNNING RD.
Bone marrow manifestations of HODGKIN's disease.
Cancer, 38, 1717-1728, 1976.

- 141- O'CONNELL MJ, SCHIMPF SF, KIRSCHNER RH, ABT AB, WIERNIK PH.
Epithelioid granuloma in HODGKIN's disease - a favorable prognostic sign ?
JAMA. 233, 886-889, 1975.
- 142- O'CONNELL MJ, WIERNIK PH, BRACE KC, BYHARDT RW, GREENE WH.
a combined modality approach to the treatment of HODGKIN's disease.
Cancer, 35, 1055-1065, 1975.
- 143- PAGE V, GARDNER A, KARZMARK CJ.
Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas.- I the mantle technique-
Radiology. 96, 609-618, 1970.
- 144- PAGE V, GARDNER A, KARZMARK CJ.
Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas. - II The inverted Y technique.-
Radiology. 96, 619-626, 1970.
- 145- PAPILLON J, CHASSARD JL, CONTAMIN A.
Problème de la dose optimale dans l'irradiation de la maladie de HODGKIN.
Nouv. Rev. Franç. Hematol.
6, 161, 163, 1966.
- 146- PAPILLON J, CROIZAT P, REVOL L, CHASSARD JL, CHASSARD E, CONTAMIN A.
Le pronostic de la maladie de HODGKIN.
J. Radiol. Electrol. 47, 381-390, 1966.
- 147- PAPILLON J, CROIZAT P, REVOL L, CHASSARD JL, FEROLDI J, CONTAMIN A, DUTOU L.
Les survies de plus de 10 ans dans la maladie de HODGKIN.
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 6, 79-83, 1966.
- 148- PAPILLON J, CHASSARD JL.
L'irradiation de la maladie de HODGKIN.
Journées Lyonnaises de Médecine 1974. Publications périodiques.
Lyon-Trevoux. 117-120, 1974.
- 149- PETERS V.
Prophylactic treatment of adjacent areas in HODGKIN's disease.
Cancer Res. 26, 1232-1243, 1966.
- 150- PETERS V, MIDDLEMISS KCH.
A study of HODGKIN's disease treated by irradiation.
Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 79, 114-121, 1958.
- 152- PETERS V, BROWN TC, RIDEOUT DF.
Prognostic influenced and radiation therapy according to pattern of disease.
JAMA. 223, 53-59, 1973.

- 153- PORTLOCK CS, ROSENBERG SA, GLASTEIN E, KAPLAN HS.
Impact of salvage treatment on initial relapses in patients with HODGKIN's disease stage I-III.
Blood, 51, 825-833, 1978.
- 154- PORZIG KG, PORTLOCK CS, ROBERTSON A, ROSENBERG SA.
Treatment of advanced HODGKIN's disease with B CAve following MOPP failure.
Cancer, 41, 1670-1675, 1978.
- 155- PROZNITS LR, FARBER LR, FISHER JJ, BERTINO JR, FISHER BB.
Long term remission with combined modality therapy for advanced HODGKIN's disease.
Cancer, 37, 2826, 1976.
- 156- PUSEY WA.
Cases of sarcoma and of HODGKIN's disease treated by exposures to X rays.
JAMA. 28, 166-169, 1902.
- 157- REVOL L, FRANCILLON J, PESCHAUD R, BRIZARD CP, BRYON TA, FIERE D, COEUR P.
Essai de traitement chirurgical (splénectomie suivie de perfusions intra-hépatiques de Cytotoxiques) dans la maladie de HODGKIN(à propos de 7 cas).
Rev. Franç. Trans. 11, 281, 1968.
- 158- REVOL L.
In. Le traitement de la maladie de HODGKIN.
Cahiers Med. Lyon. 49, 613-639, 1973.
- 159- REVOL L, CONTAMIN A.
La notion de stades dans la maladie de HODGKIN - étude critique-
In. Contribution Lyonnaise à l'étude des cancers. SIMEP Editions.
Lyon, 55-61, 1974.
- 160- REVOL L, ALEXANDRE C, VIALA JJ, FAVRE-GILLY J.
Les indications d'opportunité de la splénectomie et de l'exploration abdominale dans la maladie de HODGKIN.
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 18, 503-512, 1977.
- 161- ROSENBERG SA.
Report of the committee on the staging of HODGKIN's disease.
Cancer Res., 26 (part I), 1310, 1966.
- 162- ROSENBERG SA, KAPLAN HS.
Evidence for an orderly progression in the spread of HODGKIN's disease.
Cancer Res., 26 (part I), 1225-1231, 1966.
- 163- ROSENBERG SA, KAPLAN HS.
HODGKIN's disease and other malignant lymphomas.
Calif. Med. 113, 23-38, 1970.

- 164- ROSENBERG SA, KAPLAN HS, GLATSTEIN E, PORTLOCK CS.
The role of adjuvant MOPP in the radiation therapy of HODGKIN's disease - A progress report after eight years on the Stanford trials- In :Adjuvant therapy of Cancer. S.E. SALMON and S.E. JONES editors. ELSEVIER/North Holland biomedical Press. Amsterdam 1977.
- 165- ROSENBERG SA, KAPLAN HS, GLATSTEIN E, PORTLOCK CS.
Combined modality therapy of HODGDIN's disease : -a report on the Stanford trials-
Cancer, 42, 991-1000, 1978.
- 166- RUDDERS RA, AISENBERG AC, SCHILLER AL.
HODGKIN's disease presenting as idiopathic thrombocytopenic purpura.
Cancer, 30, 220-230, 1972.
- 167- SACKS EL, DONALDSON SS, GORDON J, DORFMAN RF.
Epithelioids granulomas associated with HODGKIN's disease.
Cancer, 41, 562-567, 1978.
- 168- SALZMAN JR, KAPLAN HS.
Effect of splenectomy on hematological tolerance during total lymphoid radiotherapy of patients with HODGKIN's disease.
Cancer, 27, 471-478, 1971.
- 169- SCHWARZ G.
Die Fortgesetzte Kleindosis und deren biolobgische Begründung.
Strahlentherapie, 19, 325-332, 1925.
- 170- SCHWARZ G.
Ueber Röntgenbehandlung Lymphogranulom Kranker.
Wien Arch. F. Inn. Med. 27, 353-370, 1935.
- 171- SCOTT RM, BRIZEL HE.
Time-dose relationships in HODGKIN's disease.
Radiology, 82, 1043-1049, 1964.
- 172- SELAWRY O, HANSEL H.
Superiorety of CCNU over BCNU in the treatment of advanced HODGKIN's disease.
Proc. Amer. Ass. Cancer Rés, (abstracts) 182, 13, 46, 1972.
- 173- SEITZ L, WINTZ H.
Unsere Method der Röntgen - Tiefentherapy und ihre Erfolge sonderband zu "Strahlentherapie Volume. v. Urban und Schwarzenberg 1920.
- 174- SENN N.
Therapeutical value of Röntgen ray in treatment of spseudo-leukemia.
New-York, Med.J., 77, 665-668, 1903.
- 175- SEYDEL HG, BLOEDORN FG, WIZENDERG NJ.
Time-dose volume relationship in HODGKIN's disease.
Radiology. 89, 919-922, 1967.
- 176- SKIPPER HE, SCHABEL FN Jr, WILCOX WS.
Expiremental evaluation of potential anti-cancer agents- XIII. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia.
Cancer, Chemother. Rep. 35, 1, 1964.

- 177- SLAUGHTER DP, GRAVER LF.
HODGKIN's disease five years survival rates - value of early surgical treatment : notes on four cases of long duration.
Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy. 47, 596-606, 1942.
- 178- SPITTLE MF, HARMER CL, CASSADY JR, KAPLAN HS.
Analysis of primary relapses after radiotherapy in HODGKIN's disease.
Natl. Cancer Inst. Monogr. 36, 497-508, 1973.
- 179- STEIN RS, HILBORN RM, FLEXNER JM, BOLIN M, STROUP S, REYNOLDS V, KRANTZ S.
Anatomical substages of stages III HODGKIN's disease - implications for staging, therapy and experimental design.
Cancer, 42, 429-436, 1978.
- 180- STOFFEL TJ, COX JD.
HODGKIN's disease stages I and II- a comparison between two different treatment policies-
Cancer, 40, 90-97, 1977.
- 181- STUZMAN L, GLIDEWELL O.
Multiple chemotherapeutic agents for HODGKIN's disease comparison of three routines : a cooperative study by Acute Leukemia Group B.
JAMA, 225, 1202-1211, 1973.
- 182- SWEET DL, KINNEALY A, ULTMANN JE.
HODGKIN's disease- problems of staging.
Cancer, 42, 957-970, 1978.
- 183- TEILLET F, VEISGERBER C, DANA M, FEINGOLD N, CHELLOUL N, THIEBAUD F, JACQUILLAT C, VOIRON M, BERNARD J.
Maladie de HODGKIN : traitement des formes localisées par association de radiothérapie et chimiothérapie.
Nouv. Presse, Med. 3, 1925-1928, 1971.
- 184- TEILLET F, VEISGERBER C, DESPREZ-CURELY JP, BOUSQUET R, VOIRON M, BERNARD J.
L'extension du processus Hodgkinien - étude clinique-
Bull. Cancer, 58, 45-56, 1971.
- 185- TEILLET F, BAYLE-WEISGERBER C, ANDRIEU JM.
Traitement des stades I, II, III de la maladie de HODGKIN- une expérience de 10 ans intéressant 664 malades.
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 18, 485-494, 1977.
- 186- TUBIANA M, RAMBERT P, LAUGIER A, LALANNE CM.
Les irradiations étendues dans la maladie de HODGKIN-réactions précoces-
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 6, 164-174, 1966.
- 187- TUBIANA M, ATTIE E, FLAMANT R, GERARD-MARCHAND R, HAYAT M.
Prognosis factors in 454 cases of HODGKIN's disease.
Cancer Res. 31, 1801-1810, 1971.

- 188- TUBIANA M, van der WERF-MESSING B, LAUGIER A, HAYAT M, HENRY-AMAR M, ATTIE E, LEROY T.
Survival after recurrent- prognostic factors and spread patterns in clinical stages I and II of HODGKIN's disease.
Natl. Cancer inst. Monogr. 36, 513-530, 1973.
- 189- TUBIANA M, MATHE G, HAYAT M, LE BOURGEOIS JP, HENRY-AMAR M, LAUGIER A.
Le traitement des stades cliniques I et II de la maladie de HODGKIN.
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 18, 463-472, 1977.
- 190- VIAMONTE M.
Current status of lymphography.
Cancer, Res. 31, 1731-1732, 1971.
- 191- VINCIGUERRA V, COLEMAN M, JAROWSKI CI, DEGNAN TV, SILVER RT.
A new combination chemotherapy of resistant HODGKIN's disease.
JAMA. 237, 33-35, 1977.
- 192- WEH HJ, ANDRIEU JM, TEILLET F, BOIRON M, BERNARD J.
Profil initial et évolution de la maladie de HODGKIN avec atteinte pulmonaire.
XVII Congress of the intern soc. Hematol. (abstracts)558, Paris 1978.
- 193- WEISGERBER C, BOUSQUET R, TEILLET F.
La laparotomie avec slénectomie dans la maladie de HODGKIN.
Nouv. Presse, Med. 3, 1787-1791, 1974.
- 194- WELLER SA, GLATSTEIN E, KAPLAN HS, ROSENBERG SA.
Initial relapses in previously treated HODGKIN's disease-results of second treatment-
Cancer, 37, 2840-2846, 1976.
- 195- WILDNER GP, ECKERT H.
Zur Morbiditätsstatistik der Lymphogranulomatose - eine statistische Untersuchung von 1490 Fällen aus dem Krebskranken Register der Deutschen Demokratischen Republik.
Arch. Geschwulstforsch. 26, 216-222, 1965.
- 196- WILLIAM FH.
The Röntgen rays in medicine and surgery.
Second edition. Mc Millon and co. New-York 1903.
- 197- YATES JL, BUNTING CH.
Results of treatment in HODGKIN's disease.
JAMA, 68, 747-751, 1917.
- 198- YOUNG RC, CANELLOS GP, CHABNER BA, SCHEIN PS, De VITA VT.
Maintenance chemotherapy of advanced HODGKIN's disease in remission.
Lancet 1. 1339-1343, 1973.
- 199- GARNIER JF.
La curithérapie endolymphatique : lymphographie au lipiodol marqué dans le traitement de la maladie de HODGKIN- à propos de 408 observations.
Thèse, Med. LYON 1978.

- 200-HELLMAN S, MAUCH P, GOODMAN RL, ROSENTHAL DS, MOLONEY WC.
The place of radiation therapy in the treatment of HODGKIN's disease.
Cancer, 42, 971-978, 1978.
- 201-COOPER MR, SPURR CL, GLIDEWELL O, HOLLAND GF.
The superiority of a nitrosourea (CCNU) containing four drug combination over MOPP in the treatment of stages III and IV HODGKIN's disease.
Proc. Am. Soc. Hematol. 60, 1975.
- 202- YOUNG RC, CANELLOS GP, CHABNER BA, HUBBARD SM, De VITA VT.
Patterns of relapse in advanced HODGKIN's disease treated with combination chemotherapy.
Cancer, 42, 1001-1007, 1978.
- 203- HOOSTRATEN B, GLIDEWELL O . ,
Chemotherapy - radiotherapy for stages III, HODGKIN's disease.
Proc. Am. Cancer res. (Abstracts) 15, 160,706, 1974.
- 203 bis- CLAUVEL JP.
Les anémies hémolytiques auto-immunes.
In. Hematologie. Bernard J, Levi JP et Varet B. 518, Flammarion
Médecine Science, Paris 1976.
- 204- DUMONAL P.
Contribution à l'étude des manifestations nerveuses de la maladie de HODGKIN .
Thèse Med. Lyon, 14, 1973.

